

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης

Σαμακίδου Γεωργία

Ιατρός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μακαρίτσης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας- Γαστρεντερολογίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Ντάιος Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2018



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



Pathophysiology of obesity-related hypertension

Περιεχόμενα

Περίληψη	5
Abstract	6
1 Εισαγωγή.....	7
2 Χαρακτηριστικά λιπώδους ιστού και συμβολή του στην παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης.....	9
2.1 Ανθρωπομετρικοί δείκτες και ταξινόμηση υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων	9
2.2 Κατανομή του σωματικού λίπους και επιπτώσεις στη μεταβολική υγεία	10
2.2.1 Χαρακτηριστικά γνωρίσματα σπλαχνικού και υποδόριου λιπώδους ιστού.....	10
2.2.2 Συσσώρευση σπλαχνικού λίπους και κοιλιακή παχυσαρκία	11
2.3 Φλεγμονή λιπώδους ιστού στην παχυσαρκία	12
2.4 Αδιποκίνες.....	13
2.4.1 Λεπτίνη	14
2.4.2 Αδιπονεκτίνη	14
2.4.3 Ρεζιστίνη	15
2.4.4 TNF- α	16
2.4.5 IL-6	17
2.4.6 Χεμερίνη	17
2.4.7 Απελίνη.....	18
2.4.8 Ομεντίνη	19
2.5 Χαρακτηριστικά φαιού και μπεζ λιπώδους ιστού και η συμβολή τους στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης	19
3 Διέγερση συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ).....	21
3.1 Δυσλειτουργία τασεοϋποδοχέων	21
3.2 Δράσεις των ελεύθερων λιπαρών οξέων.....	21
3.3 Ρόλος της ινσουλίνης	22
3.4 Συμβολή του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης	22
3.5 Μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης.....	23
3.6 Μειωμένα επίπεδα γκρελίνης.....	23
3.7 Σύνδρομο Αποφρακτικής Υπνικής Άπνοιας.....	23
3.8 Συμπαθητικοδιεγερτική δράση της λεπτίνης	24
3.8.1 Στόχοι της λεπτίνης στο ΚΝΣ και τρόπος δράσης της	24

3.8.2	Εκλεκτική αντίσταση στη δράση της λεπτίνης στους παχύσαρκους ασθενείς	25
3.8.3	Ενίσχυση του σήματος της μελανοκορτίνης- νευρωνική πλαστικότητα	27
3.8.4	Αλληλεπίδραση TNF-α και λεπτίνης στην παχυσαρκία	27
4	Νεφρικοί μηχανισμοί	28
4.1	Διαταραχή της ομοιόστασης του νατρίου και του φαινομένου της εκ πίεσεως νατριούρησης ..	28
4.2	Περινεφρικό λίπος	29
4.3	Σύστημα ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης και υποδοχέας αλατοκορτικοειδών	30
4.3.1	Παράγοντες διέγερσης της έκκρισης αλατοκορτικοειδών	30
4.3.2	Παραγωγή αλδοστερόνης από τον λιπώδη ιστό	31
4.3.3	Υποδοχέας αλατοκορτικοειδών (MR-Mineralcorticoid Receptor).....	32
4.3.4	«Ωφέλιμος» άξονας του ΣΡΑΑ.....	33
4.4	Βλάβες του νεφρού	34
5	Δυσλειτουργία των αγγείων	35
5.1	Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	36
5.1.1	Στοιχεία φυσιολογίας του ενδοθηλίου	36
5.1.2	Δράσεις της λεπτίνης, της αδιπονεκτίνης και της γκρελίνης στη λειτουργία του ενδοθηλίου	37
5.1.3	Αντίσταση των αγγείων στις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης.....	38
5.1.4	Επίδραση των διαύλων νατρίου στη βιοδιαθεσιμότητα του NO	38
5.1.5	Οξειδωτικό στρες και επίπεδα NO	39
5.2	Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος.....	40
5.3	Διαταραχές εξωκυττάριου στρώματος.....	40
5.4	Περιοαγγειακός λιπώδης ιστός	41
6	Άλλοι παράγοντες που έχουν μελετηθεί σχετικά με την επίδρασή τους στην προκαλούμενη από την παχυσαρκία υπέρταση.....	43
6.1	Δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη	43
6.2	Μελατονίνη.....	44
6.3	Εντερικό μικροβίωμα.....	45
6.3.1	Πιθανοί μηχανισμοί δράσης του μικροβιώματος.....	45
6.3.2	Ερευνητικά αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση του μικροβιώματος στην παχυσαρκία και τις επιπλοκές της.....	46
7	Διαφορετική επίδραση της παχυσαρκίας στην αρτηριακή πίεση και στον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο σε άνδρες και γυναίκες	48
7.1	Διαφορετική επίδραση της λεπτίνης στα δύο φύλα	48

7.2	Διαφορετικοί μηχανισμοί πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στα δύο φύλα	49
7.3	Απώλεια της καρδιοπροστατευτικής δράσης των οιστρογόνων	50
7.4	Επίδραση του εναλλακτικού ΣΡΑΑ στις παχύσαρκες γυναίκες	50
8	Συμπεράσματα	50
	Βιβλιογραφικές αναφορές.....	52

Περίληψη

Η παχυσαρκία αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης υπέρτασης. Η παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης είναι σύνθετη και αφορά σε πολλά συστήματα που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με πολύπλοκους μηχανισμούς. Ως εναρκτήριο ερέθισμα θεωρείται η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού των παχύσαρκων ασθενών, η οποία οδηγεί στην τροποποίηση της εκκριτικής του λειτουργίας και στην εγκατάσταση μίας χρόνιας φλεγμονής. Θεμελιώδης είναι η συμβολή της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, που είναι απόρροια της αύξησης των επιπέδων της λεπτίνης και άλλων ουσιών. Ένας επιπρόσθετος αιτιολογικός παράγοντας είναι η αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης, η οποία καταλήγει στην παραγωγή αγγειοτενσίνης II και αλδοστερόνης, στην υπερφόρτωση όγκου και στην ενεργοποίηση του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών. Η χρόνια φλεγμονή, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης διαταράσσουν τη λειτουργία των αγγείων, προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και επιταχύνουν την εμφάνιση αρτηριακής σκληρίας και υπέρτασης. Άλλοι παράγοντες που έχουν μελετηθεί σχετικά με τη συμβολή τους στη σχετιζόμενη με την παχυσαρκία υπέρταση είναι το μικροβίωμα του εντέρου, η διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη και η διαταραχή των επιπέδων της μελατονίνης.

Λέξεις κλειδιά: παχυσαρκία, υπέρταση, λιπώδης ιστός, λεπτίνη.

Abstract

Obesity has been recognized as a major risk factor for developing hypertension. The pathophysiology of obesity-related hypertension is complex and concerns many systems that interact in an intricate manner. Adipose tissue dysfunction, which leads to secretory pattern dysregulation and settlement of a low-grade inflammation, is regarded as the initial stimulus. Sympathetic nervous system activation, as a consequence of elevated leptin levels, is also crucial. Increased activity of renin- angiotensin- aldosterone system is another key mechanism in the pathophysiology of obesity-related hypertension, as it results in increased levels of angiotensin II and aldosterone, volume overload and activation of the mineralocorticoid receptor. Chronic low-grade inflammation, insulin resistance and increased activity of renin- angiotensin - aldosterone system contribute to vascular alterations and endothelial dysfunction and accelerate the development of arterial stiffness and hypertension. Other factors that have been proposed as potential contributors to obesity-related hypertension are gut microbiota, high-fructose diet and melatonin deficiency.

Key words: obesity, hypertension, adipose tissue, leptin.

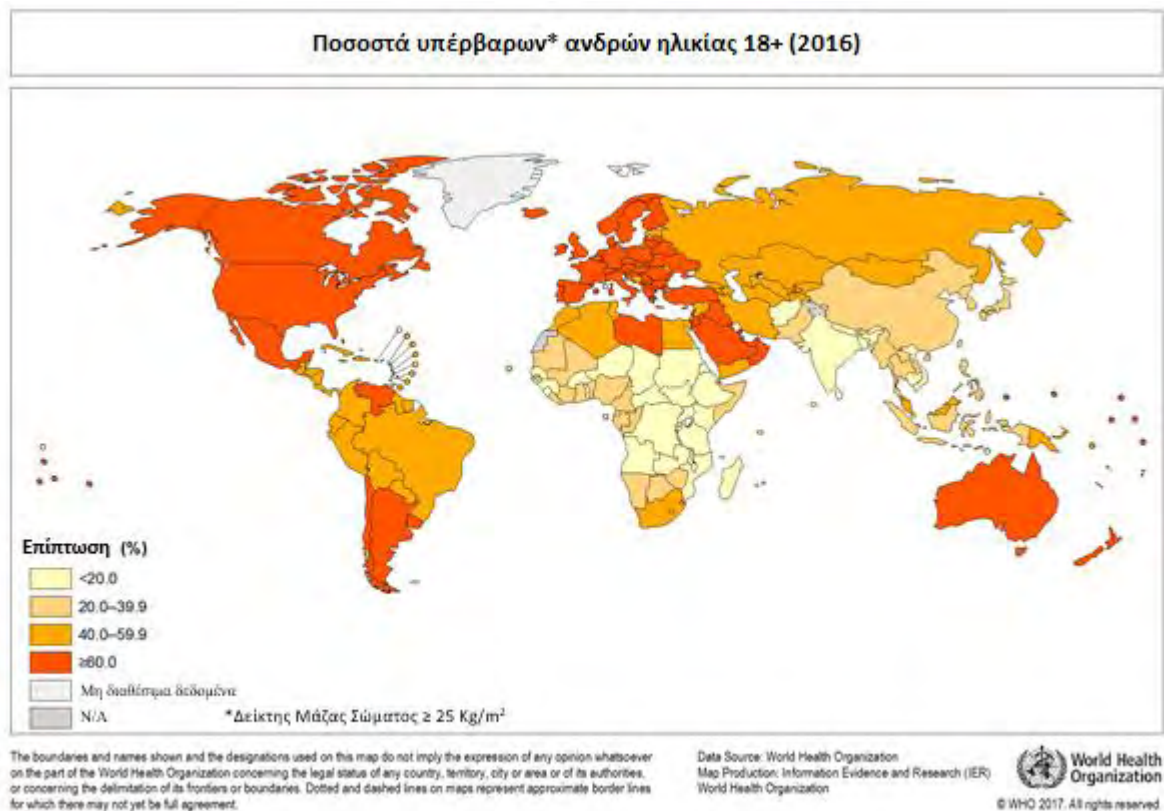
1 Εισαγωγή

Ως παχυσαρκία ορίζεται η υπερβολική ή και ανώμαλη συσσώρευση λίπους στο σώμα ή σε ορισμένες περιοχές του, σε βαθμό που επηρεάζει δυσμενώς την υγεία του ατόμου. Πρόκειται για μία νόσο, η επίπτωση της οποίας έχει αυξηθεί δραματικά λαμβάνοντας διαστάσεις επιδημίας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), ένα άτομο θεωρείται υπέρβαρο ή παχύσαρκο όταν ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) είναι μεγαλύτερος ή ίσος του 25 ή του 30 αντίστοιχα. Από τα επιδημιολογικά στοιχεία του ΠΟΥ προκύπτει ότι η επίπτωση της παχυσαρκίας έχει τριπλασιαστεί συγκριτικά με το 1975. Αναλυτικότερα, το 2016 το 39% των ενηλίκων ήταν υπέρβαροι και το 13% παχύσαρκοι. Σχετικά με την παιδική παχυσαρκία, προκύπτει ότι 41 εκατομμύρια παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών και 340 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 5 έως 19 ετών ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι το 2016. Τα αντίστοιχα ποσοστά του ΠΟΥ σχετικά με τον ελληνικό πληθυσμό είναι εξίσου απογοητευτικά, καθώς το 68,2% των ενηλίκων ανδρών και το 56,2% των ενηλίκων γυναικών ήταν υπέρβαροι το 2016 (1). Ιδιαίτερα ανησυχητικό είναι το γεγονός ότι η Ελλάδα κατατάσσεται πρώτη παγκοσμίως στην παιδική παχυσαρκία, καθώς το ποσοστό των υπέρβαρων παιδιών ηλικίας 5-17 ετών αγγίζει το 44% και 38% για τα αγόρια και τα κορίτσια αντίστοιχα (2).

Στους παράγοντες που ευθύνονται για την εκτίναξη των ποσοστών της παχυσαρκίας περιλαμβάνονται η αυξημένη πρόσληψη θερμίδων, ιδίως από τροφές χαμηλής διατροφικής αξίας, η μείωση της φυσικής δραστηριότητας, το άγχος και η έλλειψη ύπνου. Είναι γεγονός ότι ο σύγχρονος άνθρωπος ζει σε ένα «παχυσαρκογόνο» περιβάλλον (obesogenic environment), το οποίο επηρεάζει πολλές πτυχές της καθημερινότητάς του και τον ωθεί στην παχυσαρκία. Σε αυτόν τον ορισμό περιλαμβάνονται παράγοντες όπως η προώθηση τροφών πλούσιων σε ζάχαρη και αλάτι, η αύξηση του μεγέθους των μερίδων, η χρήση των αυτοκινήτων και η έλλειψη χώρων άσκησης στα αστικά κέντρα. Ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων καταλήγει στη διαταραχή του ενεργειακού ισοζυγίου και στην αποθήκευση της πλεονάζουσας ενέργειας με τη μορφή τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό (3).

Η παχυσαρκία θεωρείται ένας ιδιαίτερα επιβαρυντικός παράγοντας για πολλά χρόνια νοσήματα, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και οι νεοπλασίες. Σχετικά με την υπέρταση, σημαντικός αριθμός μελετών υποστηρίζει ότι η παχυσαρκία είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου που ευνοεί την εμφάνισή της. Οι πρώτες ισχυρές ενδείξεις που υποστήριζαν αυτή τη συσχέτιση προήλθαν από τη μελέτη του Framingham. Έκτοτε έχουν διεξαχθεί πληθώρα μελετών οι οποίες αναλύουν τα ποσοστά συνύπαρξης παχυσαρκίας και υπέρτασης. Τα αποτελέσματα είναι εντυπωσιακά, καθώς έχει βρεθεί άμεση συσχέτιση της υπέρτασης με την παχυσαρκία σε ποσοστό μέχρι και 75% (4). Επίσης έχει υπολογιστεί, ότι

ο κίνδυνος της εμφάνισης υπέρτασης αυξάνεται κατά 20-30% για κάθε αύξηση του σωματικού βάρους κατά 5% (5). Επιπρόσθετα, οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι υπερτασικοί κατέχουν υψηλότερα ποσοστά ανθεκτικής υπέρτασης συγκριτικά με τους νορμοβαρείς, ενώ μια μετα-ανάλυση με 4874 συμμετέχοντες κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η απώλεια βάρους ενός κιλού κατά μέσο όρο συνεπάγεται μείωση της αρτηριακής πίεσης (συστολικής/ διαστολικής) κατά 1,05/0,92 mmHg αντιστοίχως (6).



Εικόνα 1: Ποσοστά υπέρβαρων ενήλικων ανδρών ανά χώρα το 2016 (προσαρμογή από: Obesity and Overweight. World Health Organization website <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> , accessed 12/11/2018)

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης είναι πολύπλοκοι και οφείλονται στην αλληλεπίδραση πολλών οργάνων και συστημάτων, όπως του λιπώδους ιστού, των νεφρών, των αγγείων, του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ). Η αποσαφήνιση της παθοφυσιολογίας της νόσου είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς θα συμβάλει στην ανάπτυξη νέων μεθόδων αντιμετώπισής της.

2 Χαρακτηριστικά λιπώδους ιστού και συμβολή του στην παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης

Για πολλά έτη ο λιπώδης ιστός θεωρούταν ένας μεταβολικά ανενεργός ιστός με κύριο ρόλο την αποθήκευση του λίπους με τη μορφή των τριγλυκεριδίων. Η ανακάλυψη της λεπτίνης το 1994 ήταν η πρώτη ένδειξη ότι ο λιπώδης ιστός συμμετέχει ενεργά στην ομοιόσταση του οργανισμού, ρυθμίζοντας την πρόσληψη τροφής και την κατανάλωση ενέργειας. Την ανακάλυψη αυτή ακολούθησε ενδελεχής έρευνα, η οποία οδήγησε στην αναγνώριση πολλών ουσιών που παράγονται από τα λιποκύτταρα και επιτελούν ποικίλες βιολογικές λειτουργίες, οι οποίες ονομάστηκαν αδιποκίνες ή λιποκίνες. Επίσης, έγινε αντιληπτό ότι η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού εξαιτίας της παχυσαρκίας συνεπάγεται την εγκατάσταση μίας χρόνιας φλεγμονής, η οποία επιφέρει καταστροφικές μεταβολικές συνέπειες. Παράλληλα, η μελέτη των δύο κύριων διαμερισμάτων του λιπώδους ιστού, του υποδόριου και του σπλαχνικού, ανέδειξε τα μορφολογικά και τα λειτουργικά γνωρίσματά τους και εν μέρει ερμήνευσε τη συσχέτιση της κοιλιακής παχυσαρκίας με τις καρδιαγγειακές επιπλοκές. Ακόμη, η εντόπιση ενεργών φαιών λιποκυττάρων και η δυνατότητα φαιοποίησης του λίπους συνέβαλαν στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της παχυσαρκίας και έθεσαν τις βάσεις για νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Συμπερασματικά, ο λιπώδης ιστός θεωρείται πλέον ένα από τα σημαντικότερα ενδοκρινή όργανα του οργανισμού, ενώ η δυσλειτουργία του συμβάλλει ενεργά στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας και των επιπλοκών της.

2.1 Ανθρωπομετρικοί δείκτες και ταξινόμηση υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων

Το εργαλείο που χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πρακτική για τη διάγνωση της παχυσαρκίας είναι ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), ο οποίος ορίζεται ως το πηλίκο του σωματικού βάρους μετρημένου σε χιλιόγραμμα προς το τετράγωνο του ύψους μετρημένου σε μέτρα. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, ένα άτομο θεωρείται υπέρβαρο ή παχύσαρκο όταν ο ΔΜΣ είναι μεγαλύτερος ή ίσος του 25 ή του 30 αντίστοιχα. Τα παχύσαρκα άτομα κατηγοριοποιούνται σε τρεις τάξεις αναλόγως της τιμής του ΔΜΣ (πίνακας 1). Δύο άλλοι δείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες και στην κλινική πρακτική είναι η περίμετρος μέσης (WC-Waist Circumference) και ο λόγος περιφέρειας μέσης προς ισχίου (WHR-Waist Hip Ratio). Οι δείκτες αυτοί εκτιμούν την ποσότητα λίπους στην κοιλιακή χώρα, η οποία συσχετίζεται με σημαντική αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (7). Η περίμετρος μέσης θεωρείται ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης που όταν συνδυάζεται με αυξημένο ΔΜΣ αυξάνει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο του ασθενούς (3).

Ταξινόμηση Υπέρβαρων και Παχύσαρκων ατόμων βάσει ΔΜΣ και περιμέτρου μέσης				
Ταξινόμηση	Δείκτης Μάζας Σώματος		Περίμετρος μέσης	
	ΔΜΣ (Kg/m ²)	Κίνδυνος συννοσηρότητας	Περίμετρος μέσης και κίνδυνος συννοσηρότητας	
			Άνδρες ≤ 102 εκ. Γυναίκες ≤ 88 εκ.	Άνδρες ≥ 102 εκ. Γυναίκες ≥ 88 εκ.
Ελλιποβαρής	< 18,5	Χαμηλός αλλά άλλα προβλήματα		
Φυσιολογικό βάρος	18,5-24,9	Μέσος όρος		
Υπέρβαρος	25-29,9	Αυξημένος	Αυξημένος	Υψηλός
Παχύσαρκος τάξης I	30-34,9	Μέτριος	Υψηλός	Πολύ υψηλός
Παχύσαρκος τάξης II	35-39,9	Σοβαρός	Πολύ υψηλός	Πολύ υψηλός
Παχύσαρκος τάξης III	≥40	Πολύ σοβαρός	Υπερβολικά υψηλός	Υπερβολικά υψηλός

Πίνακας 1:Ταξινόμηση υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων βάσει ΔΜΣ και περιμέτρου μέσης [μετάφραση στα ελληνικά από AACE/ACE Obesity CPG, Endocr Pract. 2016;22(Suppl 3)]

2.2 Κατανομή του σωματικού λίπους και επιπτώσεις στη μεταβολική υγεία

2.2.1 Χαρακτηριστικά γνωρίσματα σπλαχνικού και υποδόριου λιπώδους ιστού

Ο λευκός λιπώδης ιστός αποθηκεύεται κυρίως σε δύο διαμερίσματα, υποδόρια και σπλαχνικά (8). Αυτά τα διαμερίσματα διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς τη μορφολογία, την εκκριτική λειτουργία και τους μηχανισμούς επέκτασής τους. Αναλυτικότερα, ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός (ΣΛΙ) έχει πλουσιότερη νευρώση και αγγείωση συγκριτικά με τον υποδόριο λιπώδη ιστό (ΥΛΙ), αλλά μικρότερη δυνατότητα αγγειογένεσης. Επιπλέον, παρουσιάζει εντονότερη διήθηση από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και περισσότερα μεγάλα λιποκύτταρα, λόγω του μικρότερου δυναμικού διαφοροποίησης των προ-λιποκυττάρων του. Επίσης, τα κύτταρα του ΣΛΙ είναι πιο ευαίσθητα στην αδρενεργική διέγερση, στη

λιπόλυση και στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης. Αντίθετα, τα κύτταρα του ΥΛΙ προσλαμβάνουν πιο αποτελεσματικά τα τριγλυκερίδια και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ). Εκτός από τα χαρακτηριστικά των κυττάρων, διαφοροποιείται και η σύσταση της εξωκυττάριας ουσίας. Η εξωκυττάρια ουσία του ΣΛΙ περιέχει μεγαλύτερη ποσότητα παραγόντων που ευνοούν την ίνωση, προσελκύουν τα μακροφάγα και σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως κολλαγόνου τύπου IV και αυξητικού παράγοντα-β (TGF-β). Η διαφοροποίηση αυτή ερμηνεύει την ικανότητα του ΥΛΙ να επεκτείνεται και να διαχειρίζεται καλύτερα τις μηχανικές παραμορφώσεις της παχυσαρκίας συγκριτικά με τον ΣΛΙ. Σχετικά με τον τρόπο αύξησης του ΛΙ, μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι ο ΣΛΙ αυξάνεται κυρίως μέσω υπερτροφίας, ενώ ο ΥΛΙ μέσω υπερπλασίας. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η υπερπλασία των λιποκυττάρων έχει συσχετιστεί με καλύτερο μεταβολικό προφίλ συγκριτικά με την υπερτροφία και στις δύο αποθήκες λιπώδους ιστού. Σχετικά με την εκκριτική τους λειτουργία, ο ΥΛΙ εκκρίνει περισσότερη αδιπονεκτίνη και λεπτίνη, ενώ ο ΣΛΙ συνιστά σημαντική πηγή προφλεγμονωδών (προαγωγών τη φλεγμονή) κυτταροκινών, όπως της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) (9).

2.2.2 Συσσώρευση σπλαχνικού λίπους και κοιλιακή παχυσαρκία

Η συσσώρευση σπλαχνικού λίπους δημιουργεί το φαινότυπο της κοιλιακής παχυσαρκίας και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου (8). Η πρώτη ανακοίνωση σχετικά με την επίπτωση της κατανομής του λίπους στην υγεία έγινε το 1947, όταν ο Γάλλος γιατρός Jean Vague παρατήρησε ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς του με διαβήτη και κλινικά σημεία καρδιαγγειακής νόσου είχαν μια κεντρική κατανομή λίπους, την οποία ονόμασε ανδροειδή παχυσαρκία. Αντίθετα, υποστήριξε ότι η γυναικοειδής παχυσαρκία, που χαρακτηρίζεται από συσσώρευση κυρίως υποδόριου λίπους στην περιοχή των γλουτών και των μηρών, συσχετίζεται σπάνια με επιπλοκές. Εντούτοις, η υπόθεση αυτή αρχικά δεν έγινε αποδεκτή από την επιστημονική κοινότητα. Η σημασία της κατανομής του λίπους άρχισε να γίνεται αντιληπτή τη δεκαετία του 1980, όταν δύο επιστημονικές ομάδες υποστήριζαν ότι ο δείκτης WHR παρουσιάζει ισχυρότερη συσχέτιση με τις μεταβολικές επιπλοκές και τα καρδιαγγειακά συμβάματα συγκριτικά με το ΔΜΣ (10).

Είναι πλέον αποδεκτό από την επιστημονική κοινότητα ότι η κατανομή του λίπους είναι ο παράγοντας που καθορίζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και όχι τόσο η συνολική ποσότητά του. Μία από τις θεωρίες που προσπάθησε να ερμηνεύσει την επιβλαβή επίδραση της κοιλιακής παχυσαρκίας είναι η υπόθεση της αυξημένης εισροής ΕΛΟ στην πυλαία κυκλοφορία. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, η λιπόλυση του πλεονάζοντος σπλαχνικού λίπους αυξάνει τα επίπεδα των ΕΛΟ, τα οποία μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας καταλήγουν στο ήπαρ. Η έκθεση του ήπατος στα ΕΛΟ προκαλεί διαταραχή του μεταβολισμού του και αντίσταση στην ινσουλίνη. Όμως, η θεωρία αυτή αμφισβητείται, καθώς θεωρείται

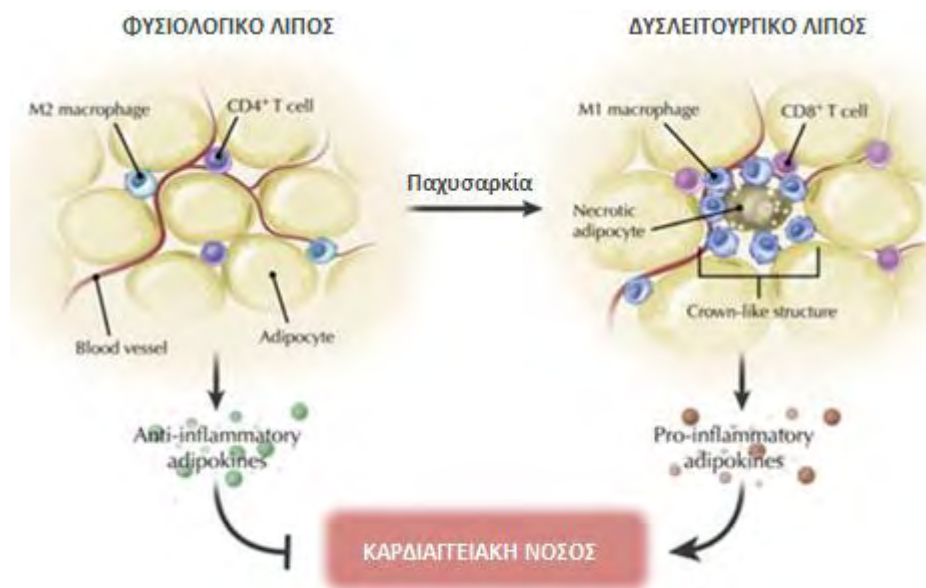
ότι το σπλαχνικό λίπος συνεισφέρει σε μικρό βαθμό στην αυξημένη εισροή ΕΛΟ στην πυλαία κυκλοφορία. Η αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών από το σπλαχνικό λίπος, όπως της IL-6 και της ιντερλευκίνης-1b (IL-1b), έχει επίσης συσχετιστεί με την ηπατική ινσουλινοαντίσταση. Προτείνεται λοιπόν ότι η θεωρία της πυλαίας κυκλοφορίας περιλαμβάνει τη συνεργική δράση των ΕΛΟ και των κυτταροκινών που παράγονται από τον σπλαχνικό λιπώδη ιστό (11). Μία άλλη υπόθεση είναι ότι η αύξηση του σπλαχνικού λίπους αντιπροσωπεύει την αδυναμία περαιτέρω έκπτυξης του ΥΛΙ. Όπως προαναφέρθηκε, τα χαρακτηριστικά του ΥΛΙ επιτρέπουν την επέκτασή του και την αύξηση του μεγέθους του σε καταστάσεις πλεονάζουσας θερμιδικής πρόσληψης. Όμως, η υπερπροσφορά ενέργειας τελικά υπερνικά την ικανότητα του ΥΛΙ για φυσιολογική επέκταση, με αποτέλεσμα ο ιστός να γίνεται δυσλειτουργικός και να διαταράσσεται η εκκριτική του λειτουργία. Συνεπώς, το άτομο εμφανίζει μεταβολικές επιπλοκές, όπως αντίσταση στην ινσουλίνη, και εναπόθεση λίπους σε έκτοπες θέσεις (10,9).

2.3 Φλεγμονή λιπώδους ιστού στην παχυσαρκία

Σε συνθήκες παχυσαρκίας η θερμιδική προσφορά υπερβαίνει την ικανότητα αποθήκευσης του λιπώδους ιστού, ο οποίος αρχίζει να εξαπλώνεται μέσω υπερπλασίας και υπερτροφίας των λιποκυττάρων του. Η υπερτροφία είναι ιδιαίτερα επιβλαβής για τη λειτουργικότητα του λιπώδους ιστού, καθώς οδηγεί σε νέκρωση των λιποκυττάρων και διήθηση του ιστού από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (12).

Τα μακροφάγα αποτελούν ένα σημαντικό ποσοστό των κυττάρων του λιπώδους ιστού, το οποίο στην παχυσαρκία μπορεί να αγγίζει το 50% (13). Τα μακροφάγα του λιπώδους ιστού διακρίνονται σε δύο τύπους, τα κλασικά ενεργοποιημένα M1 και τα εναλλακτικά ενεργοποιημένα M2. Τα M1 μακροφάγα εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), IL-6, IL-1b και χημειοτακτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων-1 (MCP-1) που έχουν συσχετιστεί με τη φλεγμονή και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα M2 μακροφάγα εκκρίνουν αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ιντερλευκίνη-10 (IL-10), και εμπλέκονται στην αποκατάσταση των ιστών και στη λύση της φλεγμονής. Σε αντίθεση με τα M1, φαίνεται ότι τα M2 μακροφάγα προστατεύουν από την αντίσταση στην ινσουλίνη. Στους παχύσαρκους ασθενείς, εκτός από την αύξηση του αριθμού των μακροφάγων, παρατηρείται και αύξηση του λόγου M1:M2. Ένα άλλο χαρακτηριστικό εύρημα στην παχυσαρκία είναι οι δομές «δίκην στέμματος» (crown-like structures) (εικόνα 2), οι οποίες αναπαριστούν μακροφάγα τα οποία περιβάλλουν νεκρά λιποκύτταρα. Ο αριθμός τους σχετίζεται με τη φλεγμονή και την αντίσταση στην ινσουλίνη σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Αντίθετα, τα παχύσαρκα άτομα χωρίς τις «δίκην στέμματος» δομές χαρακτηρίζονται από ευνοϊκότερο μεταβολικό προφίλ συγκριτικά με άτομα της ίδιας σωματικής μάζας που παρουσιάζουν το συγκεκριμένο ιστολογικό εύρημα (12).

Η παχυσαρκία επηρεάζει και τους άλλους κυτταρικούς πληθυσμούς του ανοσοποιητικού συστήματος. Αναλυτικότερα, διαταράσσει την ισορροπία μεταξύ της Th1 ανοσιακής απάντησης, η οποία επάγει την κλασική ενεργοποίηση των μακροφάγων και τη διαιώνιση της φλεγμονής, και της Th2 απάντησης, η οποία συμβάλλει στη διατήρηση της λειτουργικότητας και της ινσουλινοευαισθησίας του λιπώδους ιστού των υγιών ατόμων. Ακόμη, η ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων μέσω της δράσης της ελαστάσης και η συσσώρευση των μαστοκυττάρων φαίνεται να σχετίζεται με τη δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού των παχύσαρκων ατόμων. Επίσης, άλλοι παράγοντες που καθορίζουν τη λειτουργικότητα του λιπώδους ιστού και συμβάλλουν στην εγκατάσταση της φλεγμονής είναι η μειωμένη αγγειογένεση και η επακόλουθη ισχαιμία, καθώς και η ενεργοποίηση των κυττάρων του αγγειακού ενδοθηλίου (12). Όλες αυτές οι διαδικασίες τροποποιούν την έκκριση των αδιποκινών και την παραγωγή των ΕΛΟ και συμβάλλουν στην ανάπτυξη των καρδιαγγειακών επιπλοκών της παχυσαρκίας, όπως της υπέρτασης.



Εικόνα 2: Δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού στην παχυσαρκία (Προσαρμογή από: Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. J Cardiol. 2014 Apr;63(4):250-9)

2.4 Αδιποκίνες

Τα κύτταρα του λιπώδους ιστού εκκρίνουν πληθώρα αδιποκινών, οι οποίες έχουν πλειοτροπική δράση και εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των επιπλοκών της παχυσαρκίας (εικόνα 3). Κάποιες από τις πιο μελετημένες αδιποκίνες που κατέχουν καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης είναι η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, η ρεζιστίνη, ο TNF-α, η IL-6, η χεμερίνη, η απελίνη και η ομεντίνη.

2.4.1 Λεπτίνη

Η λεπτίνη ανακαλύφθηκε το 1994 από τους Zhang και Friedman ως εκκριτικό προϊόν των λιποκυττάρων μετά την κλωνοποίηση του γονιδίου ob (14). Η λεπτίνη παράγεται σχεδόν αποκλειστικά από τα λιποκύτταρα και κυρίως από τον υποδόριο λιπώδη ιστό και η κύρια δράση της είναι η ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου. Μικρότερες ποσότητες λεπτίνης μπορούν να παραχθούν από άλλους ιστούς, όπως από τον μαζικό αδένα, τον στόμαχο, τον πλακούντα, τους μυς, τον μυελό των οστών, καθώς και από εμβρυϊκούς ιστούς (15). Η ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου επιτυγχάνεται μέσω της σύνδεσής της στους πυρήνες του υποθαλάμου, όπου προκαλεί καταστολή της όρεξης και αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας. Η λεπτίνη εμπλέκεται και σε άλλες βιολογικές λειτουργίες, όπως για παράδειγμα στην έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, στην ηπατική γλυκονεογένεση, στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, στην ανοσιακή απάντηση και στην αναπαραγωγή (16,17). Σημαντική είναι η δράση της στα αγγεία, όπου προκαλεί συσώρευση των αιμοπεταλίων και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, συμβάλλοντας στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης (17). Τα επίπεδα της λεπτίνης ορού έχουν συσχετιστεί με την ποσότητα του σωματικού λίπους, υποδηλώνοντας ότι οι περισσότεροι παχύσαρκοι παρουσιάζουν αντίσταση στη δράση της, γεγονός που συνδέεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (18,19). Τα επίπεδα της λεπτίνης, καθώς και η έκφραση του υποδοχέα της, είναι υψηλότερα στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες, υποδεικνύοντας ότι τα λιποκύτταρα των γυναικών απελευθερώνουν περισσότερη λεπτίνη ανά γραμμάριο λιπώδους ιστού. Η συσχέτιση αυτή πιθανώς οφείλεται στη μεγαλύτερη ποσότητα υποδόριου λίπους των γυναικών, καθώς η συγκεκριμένη αποθήκη συνιστά την κυριότερη πηγή της λεπτίνης (20). Η συμπαθητικοδιεγερτική δράση της λεπτίνης, η συμβολή της στη ρύθμιση του ΣΡΑΑ, καθώς και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που προκαλεί μελετώνται ως βασικοί μηχανισμοί συσχέτισης της παχυσαρκίας με την υπέρταση.

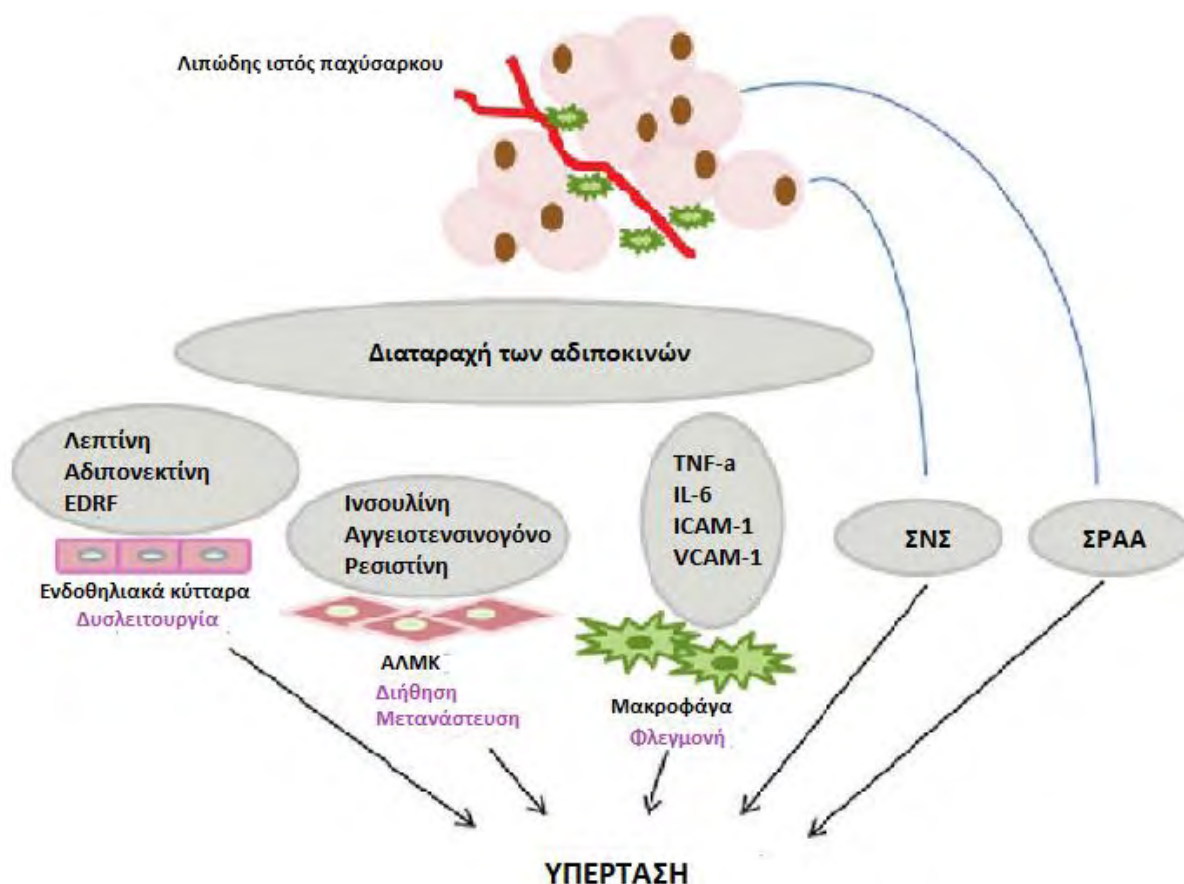
2.4.2 Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη θεωρείται μια «ωφέλιμη» αδιποκίνη, καθώς έχει φανεί ότι αυξάνει την ινσουλινοευαισθησία, μειώνει τη φλεγμονή και προστατεύει το καρδιαγγειακό σύστημα μέσω της αντιαθηρωματικής δράσης της και της ρύθμισης της αγγειακής λειτουργίας (16). Στο πλάσμα κυκλοφορεί σε πολυμερή, τα οποία κυμαίνονται από μικρού μοριακού βάρους τριμερή (LMW), μέχρι μεγάλου μοριακού βάρους πολυμερή (HMW), με τα τελευταία να προτείνονται ως τα πιο ενεργά και υπεύθυνα για τις μεταβολικές της δράσεις στην περιφέρεια. Η αδιπονεκτίνη πλάσματος έχει συσχετιστεί αρνητικά με την ποσότητα του σωματικού λίπους, καθώς έχει αποδειχθεί ότι η παχυσαρκία οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της (21). Επιπρόσθετα, χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης έχουν βρεθεί σε ασθενείς με υπέρταση, εύρημα το

οποίο ήταν ανεξάρτητο από τη συνύπαρξη παχυσαρκίας ή ινσουλινοαντίστασης, οδηγώντας στην αναγνώριση της υποαδιπονεκτιναιμίας ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη υπέρτασης (22). Τα επίπεδα των πολυμερών ισομορφών φαίνεται να παρουσιάζουν ισχυρότερη συσχέτιση με την υπέρταση, καθώς σε άλλη εργασία, όπου μελετήθηκε η συσχέτιση ανάμεσα στη δομή της αδιπονεκτίνης και στην ανάπτυξη υπέρτασης, βρέθηκε ότι οι υπερτασικοί χαρακτηρίζονταν από μείωση των HMW και αύξηση των LMW ισομορφών (23). Οι υγιεινοδιαιτητικές και οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως η απώλεια βάρους (21), ο αποκλεισμός του ΣΡΑΑ και η συγχορήγηση ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II με αποκλειστή διαύλων ασβεστίου αυξάνουν τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης (24). Ένας μηχανισμός με τον οποίο η αδιπονεκτίνη ρυθμίζει την αγγειακή λειτουργία και προστατεύει από την πρόοδο της αρτηριοσκλήρυνσης και την ανάπτυξη υπέρτασης είναι η αύξηση της ενζυματικής δραστηριότητας της ενδοθηλιακής συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου – νιτρικού οξειδίου (eNOS) και της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO) στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επίσης, η αδιπονεκτίνη δρα στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (ΑΛΜΚ), όπου αναστέλλει το σηματοδοτικό μονοπάτι της ελεγχόμενης από εξωκυττάρια σήματα κινάσης (ERK κινάσης) και μειώνει την κυτταρική μετανάστευση. Ακόμη, μέσω της αναστολής του πυρηνικού παράγοντα-κάππα Β (NF-κΒ) μειώνει τη δραστηριότητα του TNF-α, την προσκόλληση των μονοκυττάρων και την έκφραση του μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 (VCAM-1) (24).

2.4.3 Ρεζιστίνη

Η ρεζιστίνη είναι μια αδιποκίνη που παράγεται από λιποκύτταρα ποντικών και εμπλέκεται στην αντίσταση στην ινσουλίνη (25). Στον άνθρωπο παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα και έχει συσχετιστεί με την ινσουλινοαντίσταση, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι πιθανοί μηχανισμοί σύνδεσης της ρεζιστίνης με την υπέρταση δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Έχει προταθεί η αύξηση της παραγωγής αγγειοτενσινογόνου από το ήπαρ μέσω ενεργοποίησης των τύπου Toll υποδοχέων-4 (TLR-4), η μείωση της έκφρασης της eNOS, καθώς και η αύξηση της ενδοθηλίνης-1 (ET-1). Τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με τη συσχέτιση των επιπέδων της ρεζιστίνης με την υπέρταση είναι αντικρουόμενα. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέδειξε ότι τα επίπεδα ρεζιστίνης στους υπερτασικούς ασθενείς είναι σημαντικά υψηλότερα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (26). Όμως, σημαντικό μειονέκτημα της συγκεκριμένης εργασίας είναι ότι δεν αξιολογήθηκαν καθοριστικές παράμετροι, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η κατανομή του σωματικού λίπους. Είναι αδιαμφισβήτητο ότι χρειάζονται περισσότερα δεδομένα προκειμένου να αποσαφηνιστεί η συμβολή της ρεζιστίνης στην παθοφυσιολογία της προκαλούμενης από την παχυσαρκία υπέρτασης.



Εικόνα 3: Η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού συμβάλλει στην υπέρταση μέσω της ενδοκρινούς και παρακρινούς δράσης των αδιποκινών και της διέγερσης του ΣΝΣ και του ΣΡΑΑ. (Προσαρμογή από: Adipocyte dysfunction and hypertension - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Obesity-associated-adipocyte-dysfunction-contributes-to-hypertension-by-endocrine-and_fig1_227712909, accessed 7 Dec, 2018)

2.4.4 TNF-α

Ο TNF-α παράγεται από πολλά είδη κυττάρων, όπως από τα μακροφάγα, τα ενδοθηλιακά, τα μαστοκύτταρα, τους ινοβλάστες, τα νευρικά κύτταρα και τα λιποκύτταρα. Στην παχυσαρκία τα επίπεδα του TNF-α είναι αυξημένα, γεγονός που οφείλεται κυρίως στη συσσώρευση των M1 μακροφάγων στο στρώμα του λιπώδους ιστού, ενώ η απώλεια βάρους οδηγεί σε μείωση τους (21). Ο TNF-α συμβάλλει στη δυσλειτουργία των αγγείων, καθώς προάγει τη μετανάστευση, τη διήθηση και την απόπτωση των ΑΛΜΚ. Επίσης, αυξάνει την έκφραση μορίων προσκόλλησης στα ΑΛΜΚ και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως της Ε-σελεκτίνης, του VCAM, του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης (ICAM) και του MCP-1, ενώ παράλληλα καταστέλλει την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή (27). Επιπλέον, ο TNF-α

αναστέλλει τη φωσφορυλίωση σε θέση τυροσίνης του ινσουλινικού υποδοχέα και του υποστρώματος του ινσουλινικού υποδοχέα-1 (IRS1) στον λιπώδη ιστό και στους σκελετικούς μυς, με αποτέλεσμα να επάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη (21,27).

2.4.5 IL-6

Η IL-6 είναι μια κυτταροκίνη που κατέχει κεντρικό ρόλο στην ενορχήστρωση της φλεγμονής και στην αποκατάσταση των ιστών. Η έκκρισή της διεγείρει τη σύνθεση της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) από το ήπαρ και την έναρξη του καταρράκτη του συμπληρώματος. Στο λιπώδη ιστό εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και τα μακροφάγα. Τα επίπεδα της έχουν συσχετιστεί με το σπλαχνικό λίπος και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Όμως, αξιοσημείωτο είναι το εύρημα ότι τα μειωμένα επίπεδα της IL-6 πυροδοτούν την πρόσληψη βάρους. Συνεπώς, έχει προταθεί ότι η IL-6 κατέχει σημαντική θέση στη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας και ότι τα αυξημένα επίπεδα της στο αίμα των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο πιθανώς υποδηλώνουν αντίσταση στη δράση της. Η IL-6 εξασκεί καταστροφική επίδραση στα αγγεία. Αναλυτικότερα, επιτείνει τον κίνδυνο σχηματισμού αγγειακού θρόμβου, μέσω αύξησης της σύνθεσης του ινωδογόνου και του αριθμού και της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων (27). Επίσης, ενισχύει τη δραστηριότητα του ΣΡΑΑ μέσω της προς τα πάνω ρύθμισης (upregulation) των τύπου 1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AT1R) (28). Ακόμη, έχει βρεθεί ότι η IL-6 διαταράσσει την εξαρτώμενη και τη μη εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή, καθώς και την ανταπόκριση του ενδοθηλίου στην αγγειοδιασταλτική δράση της ινσουλίνης (27).

2.4.6 Χεμερίνη

Η χεμερίνη είναι μία αδιποκίνη με σημαντικές δράσεις στη λιπογένεση, στην αγγειογένεση, στην έναρξη της ανοσιακής απάντησης και στη φλεγμονή του λιπώδους ιστού και του δέρματος (29). Εκκρίνεται ως προ-προχεμερίνη και υφίσταται πρωτεόλυση από διάφορες πρωτεάσες, με αποτέλεσμα να παράγονται αρκετές ισομορφές της, εκ των οποίων η αφθονότερη και πιο ενεργή είναι η χεμερίνη (21-157). Εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, όπως στο ήπαρ, στον λιπώδη ιστό, στην υπόφυση, στους πνεύμονες, στο δέρμα, στα επινεφρίδια και στο πάγκρεας (30). Η δράση της χεμερίνης προέρχεται κυρίως από τη σύνδεσής της με τον υποδοχέα CMKLR1 και αφορά στη χημειοταξία των δενδριτικών κυττάρων και των λευκοκυττάρων. Επίσης, ρυθμίζει τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Τα επίπεδα της χεμερίνης ορού έχουν συσχετιστεί με το ΔΜΣ, την περίμετρο μέσης, την υπέρταση, τη γλυκόζη και τα τριγλυκερίδια. Ειδικότερα, σε παχύσαρκους ασθενείς, καθώς και σε υπερτασικούς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ανιχνεύθηκαν αυξημένα επίπεδα χεμερίνης συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Επιπρόσθετα, η απώλεια βάρους μέσω δίαιτας ή βαριατρικής χειρουργικής αποκατέστησε τα επίπεδα της χεμερίνης, γεγονός που πιθανώς συνέβαλε στη μείωση της ινσουλινοαντίστασης (29,30). Από πειραματικά δεδομένα έχει αποδειχθεί ότι η χεμερίνη παράγεται από τον περιαγγειακό λιπώδη ιστό και ότι επάγει την αγγειοσύσπαση. Αυτή η δράση της φαίνεται να ενισχύεται σε καταστάσεις όπου συνυπάρχει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, προτείνοντας ότι η χεμερίνη επιδρά στα ενδοθηλιακά αλλά και στα ΑΛΜΚ. Εντούτοις, οι μηχανισμοί που συνδέουν τη χεμερίνη με την αγγειοσύσπαση και την παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης δεν έχουν αποσαφηνιστεί (31). Έχει προταθεί ότι η χεμερίνη ενισχύει την αγγειοσυσπαστική δράση της φαινυλεφρίνης και της ET-1 μέσω ενεργοποίησης της ERK 1/2 (32). Επίσης, μειώνει τη συγκέντρωση του NO, πιθανώς μέσω αποσύνθεσης της eNOS, αυξημένης παραγωγής υπεροξειδίου και μείωσης της δραστηριότητας της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης (sGC), του κυριότερου υποδοχέα του NO (33). Μία πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι σε παχύσαρκα υπερτασικά ποντίκια η χεμερίνη προκαλεί αγγειοσύσπαση μέσω της ενεργοποίησης του μονοπατιού ROCK2/P- MYPT1 (32).

2.4.7 Απελίνη

Η απελίνη είναι μία αδιποκίνη με καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες (34). Έχει ταυτοποιηθεί ως ο ενδογενής συνδέτης του υποδοχέα της απελίνης (APJ), ενός υποδοχέα συζευγμένου με G-πρωτεΐνη που παρουσιάζει ομοιότητες με τον AT1R . Η προς τα κάτω ρύθμιση ή διαταραχή της δράσης του συστήματος απελίνη /APJ έχει συσχετιστεί με διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως με τη συστηματική και πνευμονική υπέρταση, με την αθηροσκλήρωση και με τη στεφανιαία νόσο (35). Η απελίνη ασκεί αγγειοδιασταλτική και υποτασική δράση μέσω αύξησης της παραγωγής του NO και αναστολής της προκαλούμενης από την αγγειοτενσίνη II αγγειοσύσπασης (34). Επίσης, ασκεί ευνοϊκή επίδραση στο μεταβολισμό, καθώς έχει βρεθεί ότι βελτιώνει την πρόσληψη της ινσουλίνης από τους μυς και τον λιπώδη ιστό και αποκαθιστά την ινσουλινοευαισθησία. Οι περισσότερες μελέτες έχουν καταλήξει ότι τα επίπεδα της κυκλοφορούσας απελίνης είναι αυξημένα στην παχυσαρκία, πιθανώς εξαιτίας της υπερινσουλιναίμιας, αν και υπάρχουν και αντίθετα αποτελέσματα. Σε μία πρόσφατη εργασία όπου μελετήθηκε η επίδραση της απελίνης στην αγγειακή λειτουργία ασθενών με κεντρική παχυσαρκία φάνηκε ότι η χορήγησή της βελτίωσε την εξαρτώμενη από την ινσουλίνη αγγειοδιαστολή και μείωσε την αγγειοσυσπαστική δράση της αγγειοτενσίνης II και της ET-1 (35). Προκύπτει λοιπόν, ότι το σύστημα απελίνη / APJ θα μπορούσε να αποτελέσει έναν θεραπευτικό στόχο έναντι της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης (34,35).

2.4.8 Ομεντίνη

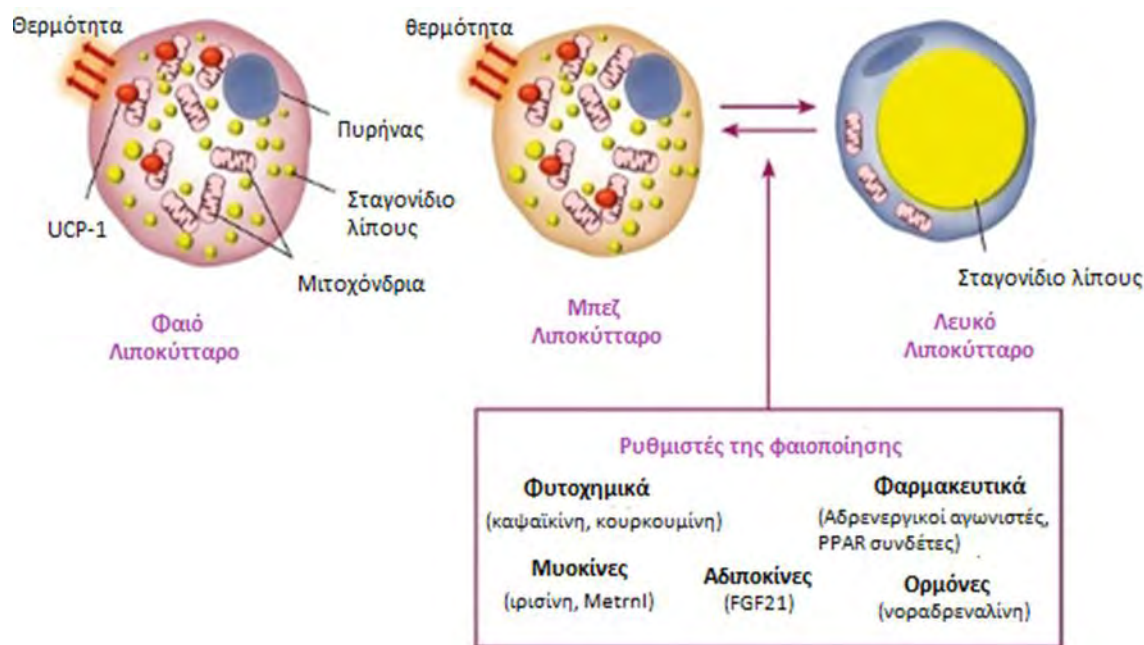
Η ομεντίνη ανακαλύφθηκε το 2005 και θεωρείται μια «ωφέλιμη» αδιποκίνη που παράγεται κυρίως από τα στρωματικά αγγειακά κύτταρα του σπλαχνικού λιπώδους ιστού. Τα επίπεδά της είναι μειωμένα στους υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς, ενώ αυξάνονται μετά από απώλεια βάρους. Έχει βρεθεί ότι η χορήγηση ομεντίνης στην αορτή ποντικών ενεργοποίησε την eNOS, αύξησε την παραγωγή NO και διευκόλυνε την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή. Η διαταραχή της δράσης της ομεντίνης πιθανώς συμβάλλει στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης στους παχύσαρκους ασθενείς (36).

2.5 Χαρακτηριστικά φαιού και μπεζ λιπώδους ιστού και η συμβολή τους στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης

Το 2009 η ποζιτρονική αξονική τομογραφία οδήγησε στην αναγνώριση φαιού λιπώδους ιστού σε ενήλικες, ενός ιστού που μέχρι πρότινος θεωρούνταν ότι εντοπίζεται κυρίως στα νεογνά. Τα ποσοστά μάλιστα του φαιού λιπώδους ιστού συσχετίστηκαν αντίστροφα με το ΔΜΣ, καθιστώντας πιθανό το ρόλο του στη μεταβολική ρύθμιση (37). Σήμερα γνωρίζουμε ότι ενεργός φαιός λιπώδης ιστός εντοπίζεται στους ενήλικες στην περιοχή του αυχένα, υπερκλείδια, παρασπονδυλικά, περικαρδιακά και σε μικρότερο βαθμό σε περιοχές του μεσοθωρακίου και του μεσεντερίου. Η ποσότητά του ποικίλλει αλλά υπολογίζεται ότι σε υγιείς ενήλικες είναι περίπου 50 γραμμάρια (0,1% της μάζας σώματος). Τα φαιά λιποκύτταρα διεγείρονται από την έκθεση στο κρύο και τη β-αδρενεργική διέγερση και παράγουν θερμότητα, μέσω της μιτοχονδριακής πρωτεΐνης θερμογενίνης (UCP-1). Εκτός από τη θερμογενετική ιδιότητά τους, έχει αποδειχθεί ότι εκκρίνουν αδιποκίνες (batokines), συμβάλλοντας και με τους δύο τρόπους στη ρύθμιση του μεταβολισμού (38).

Στον άνθρωπο, εκτός του λευκού και του φαιού λιπώδους ιστού, ανευρίσκεται και μια τρίτη κατηγορία που ονομάστηκε μπεζ λιπώδης ιστός (beige ή brite). Τα μπεζ λιποκύτταρα εδρεύουν στις αποθήκες του λευκού λιπώδους ιστού και είναι λευκά λιποκύτταρα που εμφανίζουν χαρακτηριστικά των φαιών, όπως θερμογενετική ικανότητα και παραγωγή batokines. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται φαιοποίηση και προκαλείται μετά από διέγερση από κατάλληλα ερεθίσματα, όπως είναι η έκθεση στο κρύο, η άσκηση, η διαλείπουσα νηστεία και άλλοι παράγοντες (εικόνα 4) (38).

Όπως αναφέρθηκε, το φαιό λίπος παράγει διάφορα μόρια τα οποία πιθανώς συμβάλλουν στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Για παράδειγμα, ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας- α (VEGF-α) παράγεται από τον φαιό λιπώδη ιστό μέσω β3-αδρενεργικής διέγερσης και προάγει την αγγειογένεση και



Εικόνα 4: Μορφολογικά χαρακτηριστικά των λιποκυττάρων και ρυθμιστές φαιοποίησης του λίπους (Προσαρμογή από: Mark Christian. The browning of white fat. The endocrinologist. Society for endocrinology website <https://www.endocrinology.org/media/2340/the-endocrinologist-126-press-16.jpg>, 2017, accessed 5/12/2018)

την αγγειοδιαστολή μέσω παραγωγής NO. Η έκφρασή του από τον λιπώδη ιστό ποντικών που λαμβάναν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά τα προστάτεψε από την παχυσαρκία αυξάνοντας την αγγειογένεση και τη θερμογένεση. Επίσης, φάνηκε ότι αυξάνει με δόσοεξαρτώμενο τρόπο την έκφραση του mRNA της eNOS σε ενδοθηλιακά κύτταρα ανθρώπων. Τα δεδομένα αυτά καταδεικνύουν ότι ο προερχόμενος από τον φαιό λιπώδη ιστό VEGF-α θα μπορούσε να συμβάλει στη θεραπεία της υπέρτασης (38).

Εκτός από τον VEGF-α, και άλλα μόρια που παράγονται από το φαιό λίπος μελετώνται ως πιθανά θεραπευτικά μέσα της παχυσαρκίας και της σχετιζόμενης με αυτήν υπέρταση, όπως ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών-21 (FGF21) και ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1) (38). Επίσης, εντατική έρευνα διενεργείται σχετικά με την επίδραση της σωματικής άσκησης και της διαλείπουσας νηστείας στη φαιοποίηση του λίπους και στη βελτίωση της καρδιομεταβολικής υγείας (39,40). Επιπλέον, ενθαρρυντικά αποτελέσματα προκύπτουν από μελέτες που αξιολογούν τη φαιοποίηση του θωρακικού περιαγγειακού λίπους, μιας ιδιαίτερης κατηγορίας λιπώδους ιστού που έχει πολλά κοινά χαρακτηριστικά με τον φαιό λιπώδη ιστό, και την επίδρασή της στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (41). Καθίσταται λοιπόν προφανές ότι η φαιοποίηση του λίπους θα απασχολήσει σε μεγάλο βαθμό την

επιστημονική κοινότητα στο μέλλον, καθώς πιθανότατα θα συνεισφέρει στην κατανόηση και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και των επιπλοκών της.

3 Διέγερση συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ)

Η διέγερση του ΣΝΣ θεωρείται ένας βασικός μηχανισμός πρόκλησης αρτηριακής υπέρτασης. Η κατάσταση διέγερσης του ΣΝΣ μπορεί να εκτιμηθεί είτε άμεσα, μέσω μικρογραφικών τεχνικών, είτε έμμεσα, μέσω της συγκέντρωσης νοραδρεναλίνης. Δίαιτα πλούσια σε λίπη και υδατάνθρακες έχει δειχθεί ότι διεγείρει τους α_1 και β αδρενεργικούς υποδοχείς και οδηγεί σε υπέρταση, ενώ ο φαρμακευτικός αποκλεισμός των υποδοχέων αυτών ανέστειλε την επίδραση της δίαιτας στην αρτηριακή πίεση (42). Μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας προκλήθηκε επίσης με απώλεια βάρους (43). Τα αποτελέσματα μελετών που αξιολογούσαν την κατάσταση διέγερσης του ΣΝΣ σε παχύσαρκους ασθενείς παρουσίαζαν μεγάλη ετερογένεια, καθώς αυτή προέκυπτε μειωμένη, φυσιολογική ή αυξημένη. Η ετερογένεια αποδόθηκε εν μέρει στις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, αλλά και στη διαφορετική ενεργοποίηση του ΣΝΣ σε διαφορετικά όργανα του σώματος. Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι η δράση του ΣΝΣ είναι αυξημένη στους νεφρούς και στους μυς, αλλά μειωμένη στην καρδιά των παχύσαρκων ασθενών (44). Πολλοί μηχανισμοί θεωρούνται ότι εμπλέκονται στη διέγερση του ΣΝΣ στην παχυσαρκία, όπως η διαταραχή των τασεοϋποδοχέων, τα ΕΛΟ, η λεπτίνη, η αγγιοτενσίνη II, η ινσουλίνη, η γκρελίνη και η αδιπονεκτίνη.

3.1 Δυσλειτουργία τασεοϋποδοχέων

Οι τασεοϋποδοχείς συμμετέχουν στην εξομάλυνση αιφνίδιων αλλαγών της αρτηριακής πίεσης. Τα ερεθίσματα τάσης στο τοίχωμα των αγγείων που προέρχονται από μεταβολές στην αρτηριακή πίεση και στον κυκλοφορούντα όγκο αίματος, ρυθμίζουν αναλόγως το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, το οποίο δρα στην καρδιά, και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, το οποίο δρα στα αγγεία. Έχει αποδειχθεί ότι στην παχυσαρκία υφίσταται διαταραχή της λειτουργίας των τασεοϋποδοχέων και αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ, η οποία σχετίζεται με την υπέρταση (45,46).

3.2 Δράσεις των ελεύθερων λιπαρών οξέων

Τα ΕΛΟ είναι αυξημένα στους παχύσαρκους υπέρτασικούς ασθενείς και πιθανώς εμπλέκονται στην ανάπτυξη μεταβολικών επιπλοκών, όπως είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπέρταση (47,42). Οι πιθανοί μηχανισμοί που συνδέουν τα ΕΛΟ με την υπέρταση στους παχύσαρκους είναι πολλοί, όπως η αύξηση του οξειδωτικού στρες, η μείωση της παραγωγής NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, η αναστολή

της εξαρτώμενης από την ινσουλίνη αγγειοδιαστολής, η επαγωγή του πολλαπλασιασμού των ΑΛΜΚ, η αναστολή της ΑΤΡασης νατρίου- καλίου (Na^+/K^+ ΑΤΡασης) των ΑΛΜΚ και η αύξηση του αδρενεργικού τόνου. Συγκεκριμένα, έχειδειχθεί ότι η ανώμαλη κατανομή των ΕΛΟ στους παχύσαρκους ασθενείς αυξάνει το βασικό αδρενεργικό τόνο μέσω ενίσχυσης της ευαισθησίας των α αδρενεργικών υποδοχέων (47).

3.3 Ρόλος της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη που συμβάλλει στην παθογένεια της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης με διάφορους πιθανούς μηχανισμούς. Ένας μηχανισμός που έχει μελετηθεί είναι η διέγερση του ΣΝΣ. Η έγχυση ινσουλίνης σε ανθρώπους οδήγησε σε αύξηση της μυϊκής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας (muscle sympathetic nerve activity- MSNA), εύρημα που υποστηρίζει την παραπάνω υπόθεση (48). Επιπρόσθετα η ινσουλίνη μέσω της υπογλυκαιμίας και της αύξησης των μεταβολικών αναγκών των μυών που προκαλεί, μπορεί να διεγείρει το ΣΝΣ (42). Όμως, τα αποτελέσματα από πολλές μελέτες είναι αντικρουόμενα, καθώς η χρόνια έγχυση ινσουλίνης σε ανθρώπους και σκύλους δεν προκάλεσε άνοδο της αρτηριακής πίεσης. Επίσης, σε ασθενείς με ινσουλίνωμα, στους οποίους η συγκέντρωση της ινσουλίνης νηστείας είναι έως και πενταπλάσια του φυσιολογικού, δεν διαπιστώθηκε αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ, ούτε άνοδος της αρτηριακής πίεσης (49). Ακόμη, η ενδοκοιλιακή χορήγηση ανταγωνιστών της ινσουλίνης σε κουνέλια που ακολουθούσαν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά προκάλεσε μικρή πτώση της αρτηριακής πίεσης αλλά καμία αλλαγή στη δραστηριότητα του ΣΝΣ στους νεφρούς (50). Συνεπώς, η συμβολή της ινσουλίνης στην πρόσκληση υπέρτασης θεωρείται ότι διενεργείται κυρίως μέσω άλλων μηχανισμών, όπως μέσω της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και της κατακράτησης νατρίου, και όχι τόσο μέσω διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

3.4 Συμβολή του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης

Η υπέρμετρη ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ, όπως και η παραγωγή στοιχείων του από τα κύτταρα του λιπώδους ιστού οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα αγγειοτενσίνης II, η οποία έχει βρεθεί ότι προκαλεί διέγερση του ΣΝΣ. Φυσιολογικά η αγγειοτενσίνη II δεν διέρχεται μέσω του εγκεφαλικού φραγμού. Όμως, τα επίπεδά της ανιχνεύονται από τα περικοιλιακά όργανα, τα οποία μεταδίδουν το ερέθισμα στους πυρήνες του υποθαλάμου και του προμήκη μυελού. Επίσης, έχει προταθεί ότι η αυξημένη συγκέντρωση της αγγειοτενσίνης II αυξάνει τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, με αποτέλεσμα να διέρχεται μέσω αυτού και να επιδρά στους πυρήνες ελέγχου της καρδιαγγειακής λειτουργίας, προκαλώντας αύξηση της συμπαθητικής διέγερσης των νεφρών, μείωση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων, έκκριση

βαζοπρεσίνης και άνοδο της αρτηριακής πίεσης (51). Εντούτοις, τα αποτελέσματα των ερευνητικών εργασιών είναι αντιφατικά. Αναλυτικότερα, η έγχυση αγγειοτενσίνης II σε νορμοτασικούς ανθρώπους αύξησε την MSNA, ενώ ο φαρμακευτικός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ μείωσε την MSNA (49). Όμως έχει αναφερθεί και ανασταλτική δράση της αγγειοτενσίνης II στο ΣΝΣ, η οποία πιθανώς οφείλεται σε διέγερση των υποδοχέων τύπου 2 της αγγειοτενσίνης II στην κεφαλική έξω κοιλιακή μοίρα του προμήκη. Παρόμοια επίδραση στο ΚΝΣ φαίνεται να εξασκεί η αλδοστερόνη. Παρόλο που η συμπαθητικοδιεγερτική δράση της αλδοστερόνης αμφισβητείται εξαιτίας της μειωμένης διείσδυσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που την υποστηρίζουν (51).

3.5 Μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης, τα οποία συμβάλλουν στη συμπαθητική διέγερση και στην πρόκληση αρτηριακής υπέρτασης με μηχανισμούς που δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Σε κάποιες μελέτες η κεντρική χορήγηση αδιπονεκτίνης μείωσε τη δραστηριότητα του ΣΝΣ στους νεφρούς και την αρτηριακή πίεση. Αυτά τα δεδομένα αποτελούν μια ένδειξη ότι η υποαδιπονεκτιναιμία πιθανώς να προκαλεί διέγερση του ΣΝΣ. Όμως χρειάζονται περισσότερες μελέτες όπου θα διερευνηθεί αν τα χρονίως χαμηλά επίπεδα της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα των παχύσαρκων ασθενών ασκούν σημαντική επίδραση στη διέγερση του ΣΝΣ και στην πρόκληση υπέρτασης (49).

3.6 Μειωμένα επίπεδα γκρελίνης

Η γκρελίνη είναι μία ορμόνη που παράγεται από τα κύτταρα του στομάχου και προκαλεί αίσθημα πείνας και άμεση έναρξη γεύματος. Τα επίπεδα της γκρελίνης στους παχύσαρκους είναι μειωμένα, πιθανότατα λόγω των πολλών γευμάτων και της συνεχούς θερμιδικής πρόσληψης (49). Σε πειραματόζωα που χορηγήθηκε κεντρικά γκρελίνη προκλήθηκε μείωση της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού και της δραστηριότητας του ΣΝΣ στους νεφρούς (52). Και σε αυτή την περίπτωση όμως, χρειάζονται περισσότερες μελέτες προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή αποτελέσματα σχετικά με τη συμβολή της γκρελίνης στη διέγερση του ΣΝΣ.

3.7 Σύνδρομο Αποφρακτικής Υπνικής Άπνοιας

Μία κατάσταση που συνυπάρχει συχνά με την παχυσαρκία είναι το Σύνδρομο Αποφρακτικής Υπνικής Άπνοιας (ΣΑΥΑ). Ο επιπολασμός του ΣΑΥΑ σε ασθενείς με ΔΜΣ άνω του 28 είναι 41%, ενώ ανέρχεται σε 78% σε ασθενείς που προορίζονται για βαριατρική επέμβαση (53). Το 50% των υπερτασικών πάσχουν από αποφρακτική άπνοια, με τα ποσοστά αυτά να είναι ακόμη υψηλότερα σε ασθενείς με

ανθεκτική υπέρταση (5). Η κατάσταση αυτή προκαλεί διέγερση του ΣΝΣ λόγω αύξησης της συγκέντρωσης διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα, η οποία οδηγεί σε άνοδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης, κυρίως το βράδυ (54). Η χρήση συσκευών αερισμού συνεχούς θετικής πίεσης (CPAP) συνιστούν βασικό πυλώνα της θεραπείας του ΣΑΥΑ και έχουν θετικά αποτελέσματα στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, καθώς και στο μεταβολικό προφίλ του ασθενή (55).

3.8 Συμπαθητικοδιεγερτική δράση της λεπτίνης

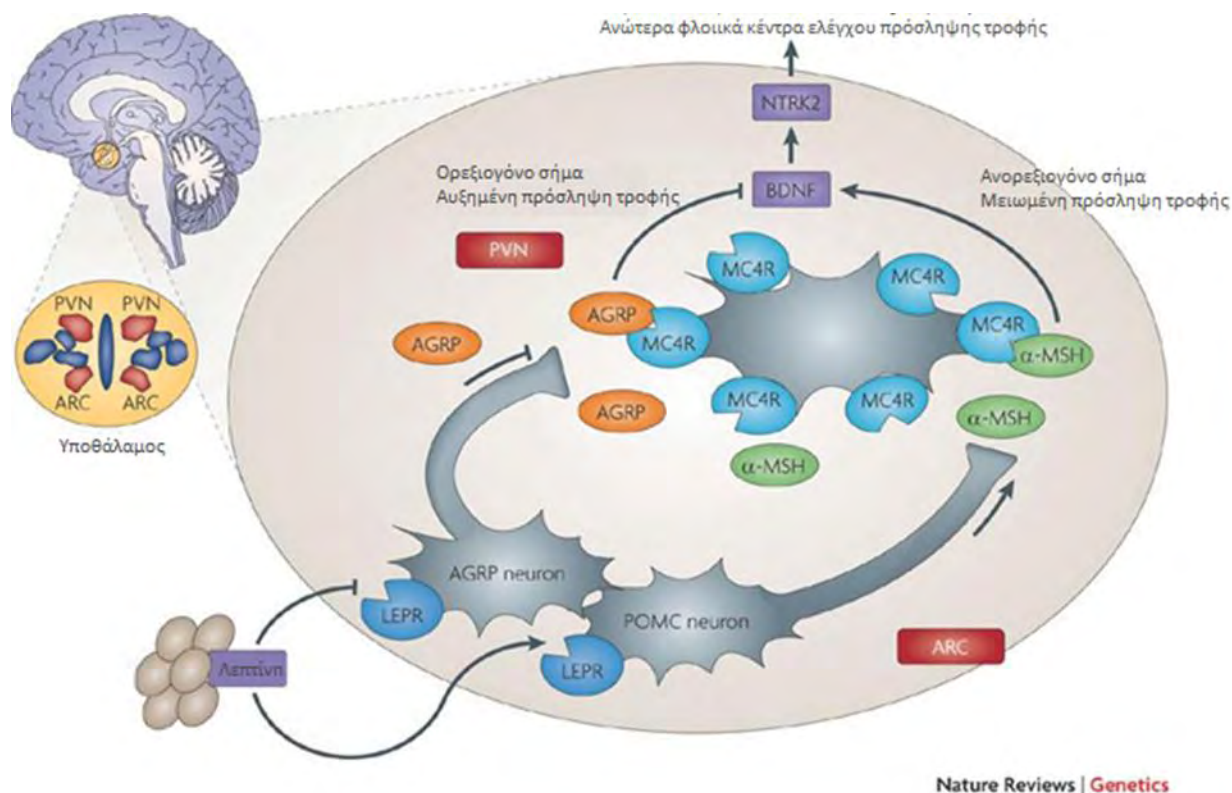
Η λεπτίνη συμβάλλει στην παθοφυσιολογία της προκαλούμενης από την παχυσαρκία υπέρτασης με διάφορους μηχανισμούς, ένας εκ των οποίων είναι η διέγερση του ΣΝΣ. Η συγκεκριμένη αδιποκίνη θεωρείται ένας από τους κυριότερους συνδετικούς κρίκους ανάμεσα στην παχυσαρκία και στη συμπαθητική διέγερση που τη συνοδεύει. Έχει αποδειχθεί ότι η λεπτίνη αυξάνει τη συμπαθητική δραστηριότητα σε διάφορους ιστούς που ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση, όπως στους νεφρούς και στα αγγεία (56).

3.8.1 Στόχοι της λεπτίνης στο ΚΝΣ και τρόπος δράσης της

Η λεπτίνη συνδέεται στους βραχείας μορφής υποδοχείς της και διέρχεται μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στο ΚΝΣ. Οι υποδοχείς της λεπτίνης εκφράζονται σε αρκετούς πυρήνες του εγκεφάλου, αλλά η έκφρασή τους είναι υψηλότερη στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου (Arc). Οι κυριότεροι στόχοι της λεπτίνης στον τοξοειδή πυρήνα είναι οι διεγερτικοί νευρώνες της προ-οπιομελανοκορτίνης (νευρώνες POMC) και οι ανασταλτικοί νευρώνες που εκφράζουν την πρωτεΐνη που σχετίζεται με το πεπτίδιο Agouti (νευρώνες AgRP). Οι νευρώνες POMC παράγουν το ανορεξιογόνο πεπτίδιο διέγερσης των μελανοκυττάρων (α-MSH), έναν ισχυρό αγωνιστή των υποδοχέων μελανοκορτίνης 3 (MC3R) και μελανοκορτίνης 4 (MC4R). Αντίθετα, οι νευρώνες AgRP παράγουν την πρωτεΐνη που σχετίζεται με το πεπτίδιο Agouti (AgRP), έναν ανταγωνιστή των MC3R και MC4R. Έχει αποδειχθεί ότι η λεπτίνη ενεργοποιεί τους νευρώνες POMC και ταυτόχρονα αναστέλλει τους νευρώνες AgRP οδηγώντας σε ενεργοποίηση του MC4R, και αντίστοιχα μείωση της πρόσληψης τροφής και αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας (εικόνα 5) (56).

Όπως προαναφέρθηκε, οι υποδοχείς της λεπτίνης εκφράζονται σε διάφορους εγκεφαλικούς πυρήνες, όπως στον παρακοιλιακό πυρήνα (PVN), στον έσω ραχιαίο πυρήνα (DMH), στον μεσοκοιλιακό πυρήνα (VMH) και στην πλευρική υποθαλαμική περιοχή (LHA). Τα αποτελέσματα των πειραμάτων που μελετούν την επίδραση της διέγερσης αυτών των πυρήνων από τη λεπτίνη είναι αντικρουόμενα. Αυτό

οφείλεται πιθανώς σε διαφορετικές μεθοδολογίες αλλά και στο γεγονός ότι η δράση της λεπτίνης εκδηλώνεται μέσω ποικίλων κυκλωμάτων και μορίων που συχνά αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους (56). Όμως, από μελέτες σε μοντέλα ποντικών με πλήρη ανεπάρκεια του MC4R προέκυψε ότι τα MC4R (-/-) ποντίκια παρουσίαζαν σοβαρού βαθμού παχυσαρκία χωρίς διέγερση του ΣΝΣ ή υπέρταση. Αυτή η διαπίστωση οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η λειτουργικότητα του MC4R κρίνεται απαραίτητη για την προκαλούμενη από τη λεπτίνη συμπαθητικοδιέγερση και υπέρταση (42,56).



Εικόνα 5: Το μονοπάτι λεπτίνης- μελανοκορτίνης (Προσαρμογή από: Walley A.J., Asher J.G., Froguel P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. Nat. Rev Genet. 2009 10(7):431-42)

3.8.2 Εκλεκτική αντίσταση στη δράση της λεπτίνης στους παχύσαρκους ασθενείς

Είναι γνωστό ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς εμφανίζουν «εκλεκτική αντίσταση» στη λεπτίνη. Σε αυξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης παρατηρείται άμβλυνση των επιδράσεών της στη ρύθμιση της όρεξης, ενώ διατηρείται η συμπαθητικοδιεγερτική της δράσης. Η εκλεκτική αντίσταση στη λεπτίνη μπορεί πιθανώς να ερμηνευθεί από την ιδιότητά της να ενεργοποιεί διάφορα ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια.

3.8.2.1 JAK2/STAT3

Το μονοπάτι JAK2/STAT3 (Janus Kinase 2/ Signal Transducers and Activators of Transcriptions 3) είναι το πιο καλά μελετημένο μονοπάτι σηματοδότησης της λεπτίνης. Η ενεργοποίηση της STAT3 προκαλεί τη μετατόπισή της στον πυρήνα του κυττάρου, όπου ρυθμίζει τη μεταγραφή των νευροπεπτιδίων POMC και AgRP. Έχει αποδειχθεί ότι η διαγραφή της STAT3 από τους νευρώνες POMC προκαλεί διαταραχές στη δράση της λεπτίνης που αφορούν τη μεταβολική ρύθμιση και τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Όμως, οι νευρώνες αυτοί αναπτύσσουν αντίσταση, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι η λεπτίνη αδυνατεί να φωσφορυλιώσει τη STAT3 στον τοξοειδή πυρήνα παχύσαρκων ποντικών (μοντέλα diet-induced obesity). Συνεπώς, είναι μάλλον απίθανο να ευθύνονται για τη συμπαθητικοδιεγερτική δράση της λεπτίνης (56).

3.8.2.2 PI3K/mTORC1

Ο άξονας PI3K/mTORC1 (κινάση της 3-φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης/ σύμπλοκο μηχανιστικού στόχου της ραπαμυκίνης 1) φαίνεται να είναι σημαντικός για την προκαλούμενη από τη λεπτίνη αύξηση της συμπαθητικής διέγερσης των νεφρών και την άνοδο της αρτηριακής πίεσης. Δεδομένης της διαταραχής φωσφορυλίωσης της STAT3, είναι πιθανό ότι ο PI3K/mTORC1 συμβάλλει στην εμμένουσα συμπαθητικοδιεγερτική δράση της λεπτίνης στην παχυσαρκία (56).

3.8.2.3 ERK1/2

Η φαρμακευτική αναστολή αυτού του μονοπατιού αποτρέπει τη συμπαθητικοδιεγερτική δράση της λεπτίνης στον φαιό λιπώδη ιστό αλλά όχι στους νεφρούς, καθιστώντας πιθανότατα τη δράση του πιο σημαντική στη μεταβολική ρύθμιση μέσω της θερμογένεσης και όχι τόσο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Εντούτοις, η διαγραφή της φωσφατάσης των πρωτεϊνικών τυροσινών 2 Shp2, ενός βήματος του μονοπατιού ERK1/2, απέτρεψε τις ανορεκτικές δράσεις της λεπτίνης και άμβλυνε την επίδρασή της στην αρτηριακή πίεση (56).

3.8.2.4 Αρνητικοί ρυθμιστές της σηματοδότης της λεπτίνης

Ένας ανασταλτής της δράσης της λεπτίνης είναι η πρωτεΐνη SOCS3 (αναστολέας της μεταγωγής σήματος των κυτταροκινών 3). Η SOCS3 εκφράζεται μετά τη σύνδεση της λεπτίνης με τον υποδοχέα της και λειτουργεί ως παλίνδρομος μηχανισμός αναστολής της δράσης της. Η δράση της SOCS3 θεωρείται ένας από τους υπεύθυνους μηχανισμούς για την αντίσταση στη λεπτίνη, καθώς η έκφρασή της στον υποθάλαμο αυξάνεται σε συνθήκες παχυσαρκίας. Επίσης, η φωσφατάση των πρωτεϊνικών τυροσινών 1b

(PTP1b) είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής της δράσης της λεπτίνης με την ιδιότητα να αλληλεπιδρά με διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια. Έχει αποδειχθεί ότι η καθολική ή εντοπισμένη διαγραφή της ευαισθητοποίησε τα ποντίκια στις μεταβολικές και καρδιαγγειακές δράσεις της λεπτίνης (56).

3.8.3 Ενίσχυση του σήματος της μελανοκορτίνης- νευρωνική πλαστικότητα

Πρόσφατες έρευνες έχουν αρχίσει να αναγνωρίζουν τον ρόλο της νευρωνικής πλαστικότητας στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης από τη λεπτίνη. Αναλυτικότερα, οι ερευνητές παρατήρησαν πως η κεντρική χορήγηση a-MSH σε ποντίκια που λαμβάναν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, προκάλεσε αύξηση της νεφρικής συμπαθητικής διέγερσης και ταχυκαρδία, η οποία ήταν τετραπλάσια συγκριτικά με τα ποντίκια που λαμβάναν φυσιολογική δίαιτα. Η παρατήρηση αυτή υποδηλώνει ότι υπάρχει διευκόλυνση της ικανότητας του συστήματος μελανοκορτίνης να αυξάνει τη συμπαθητική δραστηριότητα στην παχυσαρκία, η οποία φαίνεται να οφείλεται στον εγκεφαλικής προέλευσης νευροτροφικό παράγοντα (BDNF). Ο BDNF συγκαταλέγεται στις νευροτροφίνες και εκφράζεται σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την ομοιόσταση της ενέργειας, με αυξημένες συγκεντρώσεις να έχουν παρατηρηθεί στον μεσοκοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου. Επίσης, έχει δοθεί έμφαση στη συμβολή διάφορων πυρήνων του υποθαλάμου εκτός του τοξοειδή, όπως του μεσοκοιλιακού, ο οποίος φαίνεται να αποτελεί ένα κεντρικό σημείο δράσης της λεπτίνης αλλά και ενίσχυσης του σήματος της μελανοκορτίνης που ρυθμίζει τη διέγερση του ΣΝΣ. Προτείνεται λοιπόν ότι τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στην παχυσαρκία προκαλούν ενεργοποίηση των POMC στον τοξοειδή και μεσοκοιλιακό πυρήνα, απελευθέρωση a-MSH, ενεργοποίηση των υποδοχέων μελανοκορτίνης και ενίσχυση του σήματος με την πάροδο του χρόνου μέσω του BDNF (εικόνα 5) (57).

3.8.4 Αλληλεπίδραση TNF-α και λεπτίνης στην παχυσαρκία

Πρόσφατες έρευνες έχουν αναδείξει τη συμβολή του TNF-α και των γλουταμινεργικών νευρώνων στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης στην παχυσαρκία. Σε φυσιολογικές συνθήκες η λεπτίνη και ο TNF-α χρησιμοποιούν το μονοπάτι της μελανοκορτίνης και το γλουταμινεργικό μονοπάτι αντίστοιχα για τη ρύθμιση της ΑΠ. Η κατάσταση αυτή όμως διαφοροποιείται στην παχυσαρκία, όπου οι υψηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης ενεργοποιούν το γλουταμινεργικό μονοπάτι, ενώ ο TNF-α ενεργοποιεί και τα δύο μονοπάτια συμβάλλοντας στην πρόκληση υπέρτασης (58).

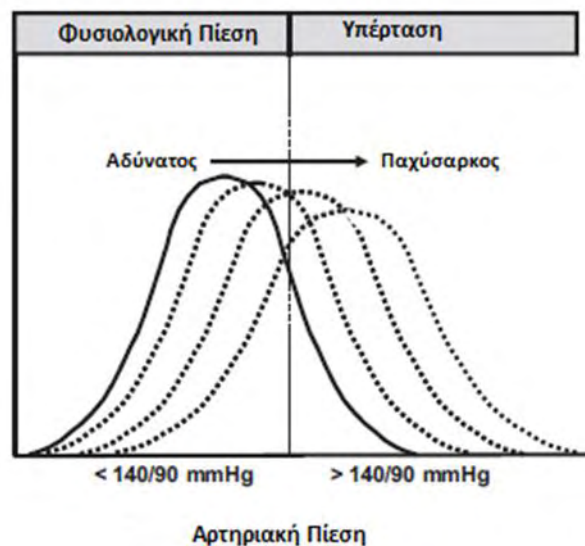
Είναι αξιοσημείωτο ότι η συμπαθητικοδιεγερτική δράση της λεπτίνης και η άνοδος της αρτηριακής πίεσης είναι ένα φαινόμενο που παρατηρείται στο αρσενικό φύλο. Αντίθετα, στο θήλυ φύλο η λεπτίνη συμβάλλει στην παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης με άλλους μηχανισμούς.

4 Νεφρικοί μηχανισμοί

Ο νεφρός είναι ένα όργανο με θεμελιώδη θέση στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Στους νεφρικούς μηχανισμούς που συμβάλλουν στην εμφάνιση υπέρτασης στους παχύσαρκους ασθενείς περιλαμβάνονται η διαταραχή της ομοιόστασης του νατρίου, η συσσώρευση περινεφρικού λίπους, η ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ και οι δομικές βλάβες του νεφρού.

4.1 Διαταραχή της ομοιόστασης του νατρίου και του φαινομένου της εκ πίεσεως νατριούρησης

Σύμφωνα με τις αρχές της νατριούρησης από πίεση, οι δύο παράγοντες που καθορίζουν τη μακροπρόθεσμη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης είναι η νεφρική αποβολή και η πρόσληψη ύδατος και νατρίου. Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από αυξημένη επαναρρόφιση νατρίου, έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου και μετατόπιση του σημείου ισορροπίας προς τα δεξιά (εικόνα 6). Η μετατόπιση αυτή συνεπάγεται τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε υψηλότερα επίπεδα. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην αυξημένη επαναρρόφιση νατρίου στην παχυσαρκία είναι η ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ, η διέγερση του ΣΝΣ, η υπερινσουλιναμία και η συμπίεση των νεφρών (59).



Εικόνα 6: Επίδραση της πρόσληψης βάρους στη μετατόπιση της συνάρτησης κατανομής της αρτηριακής πίεσης προς υψηλότερες τιμές (Προσαρμογή από: Hall et al. Obesity-induced hypertension. Interaction of neurohumoral et renal mechanisms. Circ Res. 2015.116:991-1006. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697)

Οι παχύσαρκοι ασθενείς εμφανίζουν συχνά υπερινσουλιναίμία λόγω αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης. Σε πολλές μελέτες έχει αποδειχθεί η αντινατριουρητική δράση της ινσουλίνης, η οποία πιθανώς οφείλεται στη διέγερση που προκαλεί στις αντλίες $\text{Na}^+\text{-K}^+$ και στους ανταλλάκτες $\text{Na}^+\text{-H}^+$ των νεφρικών σωληναρίων, κυρίως στο εγγύς σωληνάριο (60). Οι δράσεις της στο εγγύς σωληνάριο φαίνεται να εξαρτώνται από το υπόστρωμα του υποδοχέα της ινσουλίνης-2 (IRS-2) και να μην εμφανίζουν αντίσταση (61). Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων. Η συσχέτιση αυτή ήταν ανεξάρτητη από τη συνύπαρξη υπέρτασης ή σακχαρώδους διαβήτη. Πιθανοί μηχανισμοί θεωρούνται η μειωμένη έκκρισή τους από το μυοκάρδιο και η γρήγορη απομάκρυνση τους από την κυκλοφορία, λόγω αυξημένης έκφρασης των υποδοχέων κάθαρσης (NPR-C) στην επιφάνεια των λιποκυττάρων (62).

4.2 Περινεφρικό λίπος

Στη μελέτη του Framingham η αύξηση του περινεφρικού λίπους συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης. Η συσχέτιση αυτή παρέμεινε μετά την προσαρμογή των αποτελεσμάτων βάσει του ΔΜΣ και του σπλαχνικού λίπους (63). Ένα άλλο στοιχείο που υποστηρίζει τον ρόλο του περινεφρικού λίπους στη συμπίεση των νεφρών είναι το γεγονός ότι η υδροστατική πίεση του διάμεσου υγρού στους νεφρούς παχύσαρκων σκύλων είναι αυξημένη συγκριτικά με μετρήσεις σε νορμοβαρείς σκύλους. Αυτή η αύξηση της πίεσης δύναται να προκαλέσει συμπίεση του λεπτού σκέλους της αγκύλης του Henle και των ευθέων αγγείων, καθυστέρηση της ροής του νεφρικού διηθήματος και αύξηση της κλασματικής επαναρρόφησης NaCl στην αγκύλη του Henle. Η διέλευση διηθήματος χαμηλής περιεκτικότητας σε NaCl μέσω της παρασπειραματικής συσκευής προκαλεί νεφρική αγγειοδιαστολή, αύξηση της σπειραματικής διήθησης και της έκκρισης ρενίνης, καταλήγοντας σε άνοδο της αρτηριακής πίεσης. Εκτός της φυσικής συμπίεσης που προκαλεί, το λίπος στην περιοχή των νεφρών πιθανώς συμβάλλει στην πρόοδο της νεφρικής βλάβης μέσω της φλεγμονής και της διαταραχής που προκαλεί στην εξωκυττάρια ουσία (64).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει μία πρόσφατη μελέτη ασθενών με νοσογόνο παχυσαρκία που υποβλήθηκαν σε επιμήκη γαστρεκτομή, όπου μελετήθηκε η σχέση μεταξύ περινεφρικού λίπους και υπέρτασης. Από τη μελέτη αυτή προέκυψε θετική συσχέτιση μεταξύ του πάχους του περινεφρικού λίπους προεγχειρητικά και της μετεγχειρητικής μείωσης της αντιυπερτασικής αγωγής, καθιστώντας πιθανή τη χρήση του περινεφρικού λίπους ως εργαλείου αναγνώρισης των ασθενών με το μέγιστο δυνατό όφελος από τη βαριατρική χειρουργική (65).

4.3 Σύστημα ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης και υποδοχέας αλατοκορτικοειδών

Παρά την υπερφόρτωση όγκου και κατακράτηση Na^+ που χαρακτηρίζει την παχυσαρκία, το ΣΡΑΑ είναι ενεργοποιημένο σε υπερβολικό βαθμό, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη υπέρτασης. Οι μηχανισμοί που συνδέουν την παχυσαρκία και την ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Κεντρικό ρόλο στη σύνδεση αυτή κατέχει ο λιπώδης ιστός, ο οποίος συμμετέχει ενεργά στη σύνθεση αγγειοτενσινογόνου, αγγειοτενσίνης II και αλδοστερόνης. Επιπρόσθετα, τα λιποκύτταρα διεγείρουν τη σύνθεση αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια μέσω της απελευθέρωσης «παραγόντων διέγερσης της έκκρισης αλατοκορτικοειδών». Σημαντική είναι και η δράση του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (υποδοχέα MR), ο οποίος ρυθμίζει πολλές λειτουργίες εκτός της επαναρρόφησης Na^+ , όπως τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και την προώθηση της φλεγμονής.

4.3.1 Παράγοντες διέγερσης της έκκρισης αλατοκορτικοειδών

4.3.1.1 Λεπτίνη

Ένας από τους παράγοντες που διεγείρουν την παραγωγή αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια είναι η λεπτίνη. Έχει αποδειχθεί η έκφραση υποδοχέων λεπτίνης σε ανθρώπινα φλοιοεπινεφριδιακά κύτταρα. Η αύξηση της συγκέντρωσης λεπτίνης ενδογενώς ή εξωγενώς οδήγησε σε δόσοεξαρτώμενη αύξηση της έκκρισης της αλδοστερόνης, μέσω ρύθμισης της έκφρασης της συνθετάσης CYP11B2 σε ποντίκια και ανθρώπινα φλοιοεπινεφριδιακά κύτταρα. Η δράση αυτή ήταν ασβεστιοεξαρτώμενη και ανεξάρτητη από την αγγειοτενσίνη II, τα επίπεδα καλίου και τη διέγερση του ΣΝΣ. Η αύξηση της αλδοστερόνης προκάλεσε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω ενεργοποίησης του υποδοχέα MR (66). Όμως, ιδιαίτερα σημαντική είναι η παρατήρηση ότι αυτά τα πειράματα διεξήχθησαν σε τρωκτικά θηλυκού γένους. Αντίθετα, στα αρσενικά η λεπτίνη φαίνεται να ασκεί τις δράσεις της μέσω της διέγερσης του ΣΝΣ (67).

4.3.1.2 CTRP1

Ένας άλλος παράγοντας που φαίνεται να διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια είναι ο Complement -C1q TNF- Related Protein 1 (CTRP1). Ο CTRP1 παράγεται κυρίως από τα κύτταρα του στρώματος του λιπώδους ιστού, καθώς και από τη σπειροειδή ζώνη των επινεφριδίων και το αγγειακό τοίχωμα. Έχει αποδειχθεί ότι επάγει την έκφραση της συνθετάσης CYP11B2 και τη σύνθεση της αλδοστερόνης μέσω αύξησης της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου, με μηχανισμό ανεξάρτητο από την αγγειοτενσίνη II. Αυξημένα επίπεδα του CTRP-1 έχουν ανευρεθεί στην παχυσαρκία, σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, καθώς και σε μη παχύσαρκους υπέρτασικούς.

Κρίνοντας από τα παραπάνω δεδομένα προτείνεται ότι η δράση του CTRP-1 είναι σημαντική στην παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης (15).

4.3.1.3 Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη έχει, επίσης, μελετηθεί σχετικά με την επίδραση της στην εκκριτική λειτουργία των επινεφριδίων. Καταρχάς, οι υποδοχείς της έχουν απομονωθεί στα επινεφρίδια ποντικών και ανθρώπων. Σε φλοιοεπινεφριδικά κύτταρα ποντικών της κυτταρικής σειράς Y-1 η αδιπονεκτίνη μείωσε τη στεροειδογένεση και την παραγωγή αλδοστερόνης και κορτικοστερόνης (15). Όμως, σε καλλιεργημένα επινεφριδικά κύτταρα ποντικών η θεραπεία με αδιπονεκτίνη αύξησε την κυτταρική διήθηση και την παραγωγή κορτικοστερόνης με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, ενώ η παραγωγή της αλδοστερόνης παρέμεινε αμετάβλητη (68).

4.3.1.4 VLDL

Οι λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) είναι συχνά αυξημένες στην παχυσαρκία και αυξάνουν σημαντικά την έκκριση της αλδοστερόνης από διαφορές σειρές φλοιοεπινεφριδικών κυττάρων. Αυτή η αύξηση της αλδοστερόνης φαίνεται να επιτυγχάνεται μέσω της διέγερσης της έκφρασης της οξείας ρυθμιστικής πρωτεΐνης της στεροειδογένεσης (STAR) και της CYP11B2 με μηχανισμούς εξαρτώμενους από το ασβέστιο (67).

4.3.2 Παραγωγή αλδοστερόνης από τον λιπώδη ιστό

Όπως προαναφέρθηκε, ο λιπώδης ιστός έχει τη δυνατότητα παραγωγής αλδοστερόνης, η οποία ρυθμίζει τη λειτουργία των λιποκυττάρων αλλά και των αγγείων, μέσω του υποδοχέα MR. Κάποια από τα σηματοδοτικά μονοπάτια που ενεργοποιούνται στη διαδικασία αυτή είναι το εξαρτώμενο από την καλσινευρίνη και το εξαρτώμενο από τις δραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS). Η αγγιοτενσίνη II με τη σύνδεσή της στους AT1R ρυθμίζει την έκφραση της CYP11B2 και την έκκριση αλδοστερόνης από τα λιποκύτταρα μέσω του μονοπατιού καλσινευρίνη/ πυρηνικός παράγοντας ενεργοποιημένων T κυττάρων (NFAT). Επίσης, θετική επίδραση στη στεροειδογένεση των λιποκυττάρων ασκούν οι αναστολές της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (αναστολές CETP), οι οποίοι είναι φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα της HDL. Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών αυτών των φαρμάκων παρουσιάστηκε υπεραλδοστερονισμός και υπέρταση ως κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Όταν χορηγήθηκαν σε μοντέλα ανθρώπινων λιποκυττάρων οι CETP αναστολές διεγείραν την έκφραση των STAR, CYP11B1 και CYP11B2, μέσω αύξησης της παραγωγής των ROS. Γενικώς, οι ROS θεωρούνται σημαντικοί

ρυθμιστές της παραγωγής αλδοστερόνης τόσο από τα λιποκύτταρα όσο και από τα επινεφρίδια, παρόλο που οι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί (15).

Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί καταλήγουν στην υπερβολική ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ και στη ανάπτυξη υπέρτασης μέσω κατακράτησης νατρίου, διέγερσης του ΣΝΣ, λόγω της συμπαθητικοδιεγερτικής δράσης της αγγειοτενσίνης II και εν μέρει της αλδοστερόνης, και διαταραχής της μικροκυκλοφορίας (εικόνα 7). Αναλυτικότερα, η αγγειοτενσίνη II μέσω της σύνδεσής της στους AT1R μειώνει τη διαθεσιμότητα του NO, αυξάνει την παραγωγή αγγειοσυσπαστικών ουσιών, διεγείρει τη σύσπαση των ΑΛΜΚ και συμβάλλει στην αντίσταση του ενδοθηλίου στην προκαλούμενη από την ινσουλίνη αγγειοδιαστολή. Παρομοίως, η περίσσεια αλδοστερόνης στην παχυσαρκία, οδηγεί σε δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας, αυξάνοντας το οξειδωτικό στρες και την παραγωγή ET-1 και TNF-α (51).



Εικόνα 7 : Παθοφυσιολογικοί ρόλοι της αλδοστερόνης που παράγεται από το λιπώδη ιστό και της ενεργοποίησης του υποδοχέα MR στη σχετιζόμενη με την παχυσαρκία υπέρταση (Προσαρμογή από: Dinh Cat AN, Friederich-Persson M, White A, Touyz RM. Adipocytes, aldosterone and obesity-related hypertension. J Mol Endocrinol. 2016, 57(1):F7-F21)

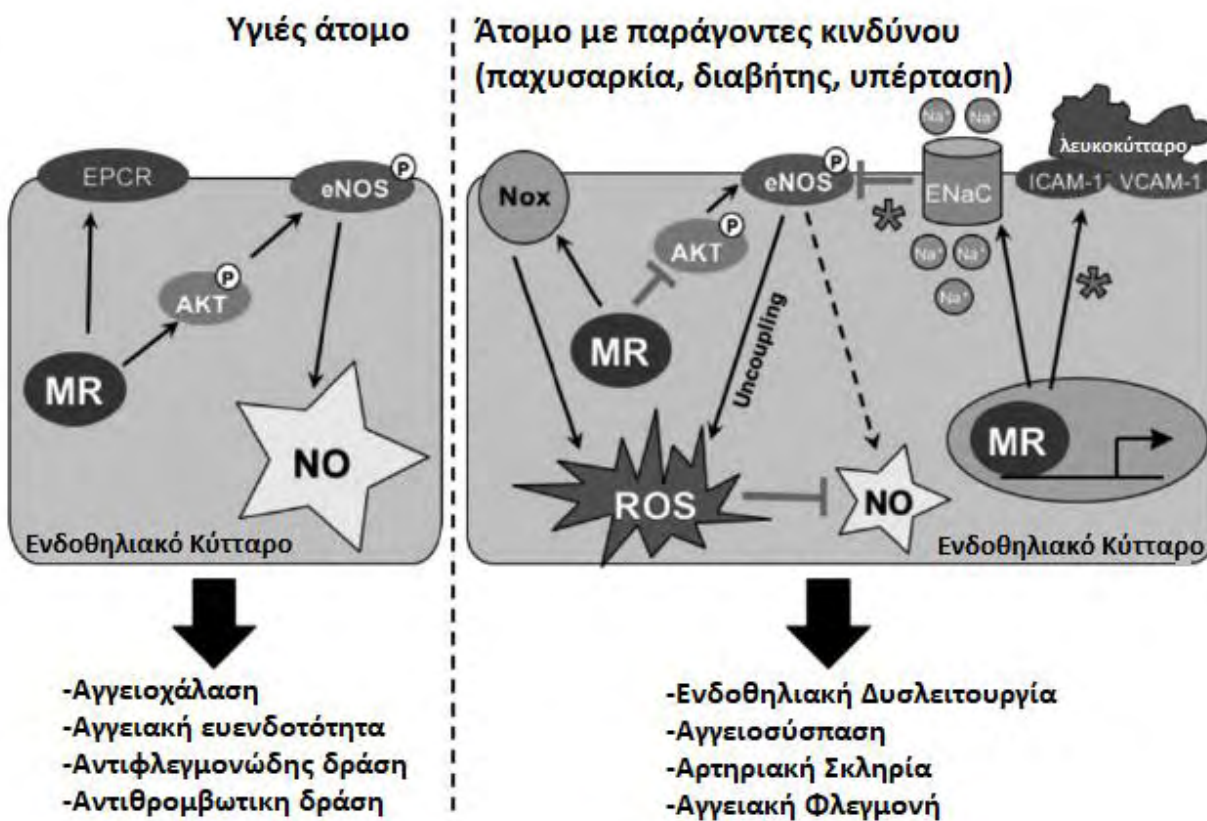
4.3.3 Υποδοχέας αλατοκορτικοειδών (MR-Mineralcorticoid Receptor)

Ο υποδοχέας MR παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον σχετικά με την εμπλοκή του στην παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης. Εκφράζεται σε επιθηλιακούς και άλλους ιστούς, όπως είναι τα αγγεία και ο λιπώδης ιστός, και παρουσιάζει παρόμοια συγγένεια για την αλδοστερόνη και τα ενδογενή γλυκοκορτικοειδή. Η παρουσία του ενζύμου 11β-υδροξυστεροειδο-

αφυδρογονάση 2 (11b-HSD2), το οποίο μετατρέπει τα γλυκοκορτικοειδή σε ανενεργούς μεταβολίτες (κορτιζόνη), αποτρέπει την ενεργοποίηση του MR από τα κυκλοφορούντα γλυκοκορτικοειδή και οδηγεί στην εκλεκτική ενεργοποίησή του από την αλδοστερόνη. Ο MR δρα ποικιλοτρόπως και σε διάφορους ιστούς. Η ενεργοποίηση του MR στον λευκό λιπώδη ιστό προάγει τη διαδικασία της φλεγμονής, ενώ στον φαιό λιπώδη ιστό μειώνει τη θερμογενετική ικανότητα και αυξάνει την αποθήκευση λίπους (69). Τα λιποκύτταρα εμφανίζουν μειωμένη δραστηριότητα της 11b-HSD2, αλλά αυξημένη δραστηριότητα της 11b-υδροξυστεροειδο-αφυδρογονάσης 1(11b-HSD1), η οποία καταλύει τη μετατροπή των ανενεργών κορτικοστεροειδών στις ενεργές μορφές τους. Επίσης, η δραστηριότητα της 11b-HSD1 των λιποκυττάρων αυξάνεται σε ασθενείς με σπλαχνική παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι ο κύριος ενεργοποιητής του MR στον λιπώδη ιστό των παχύσαρκων ασθενών πιθανώς είναι τα γλυκοκορτικοειδή (51). Σημαντική θέση στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης κατέχει ο υποδοχέας MR των ενδοθηλιακών κυττάρων, ο οποίος σε υγιείς πληθυσμούς φαίνεται να ασκεί προστατευτική δράση στο ενδοθήλιο. Όμως, σε συνθήκες παχυσαρκίας ο MR συμβάλλει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω επίταξης του οξειδωτικού στρες, αύξησης της έκφρασης επιθηλιακών διαύλων νατρίου και προαγωγής της φλεγμονής (εικόνα 8) (70).

4.3.4 «Ωφέλιμος» άξονας του ΣΡΑΑ

Τα τελευταία χρόνια εκπονείται εντατική έρευνα σχετικά με τον «ωφέλιμο» άξονα του ΣΡΑΑ, που αποτελείται από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2), την αγγειοτενσίνη 1-7 (Ang1-7) και τους υποδοχείς Mas (Mas R). Ο άξονας ACE2/Ang1-7/MasR φαίνεται να αντιρροπεί τις δράσεις του συμβατικού άξονα ACE/AngII/AT1R και να συμμετέχει ενεργά στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και του μεταβολισμού (71). Τα αποτελέσματα εργασιών που μελετούν τη δράση της αγγειοτενσίνης 1-7 στην παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης είναι συχνά αντικρουόμενα, γεγονός που πιθανώς οφείλεται σε διαφορές ανάμεσα στα ζωικά μοντέλα, στις δόσεις και στο βαθμό ενεργοποίησης του ΣΡΑΑ. Πάντως το πιθανότερο είναι ότι η αγγειοτενσίνη 1-7 ασκεί αντιυπερτασική δράση μέσω πολλών μηχανισμών, όπως είναι η ρύθμιση των επιπέδων νατρίου του εξωκυττάρου χώρου και η δράση της στο ΣΝΣ και στη μικροκυκλοφορία. Σημαντική θέση στη ρύθμιση της μικροκυκλοφορίας φαίνεται να κατέχει ο περιαγγειακός λιπώδης ιστός (ΠΛΙ). Στην παχυσαρκία χάνεται η προστατευτική δράση του ΠΛΙ, πιθανώς λόγω διαταραχής της ισορροπίας ανάμεσα στην αγγειοτενσίνη II και στην αγγειοτενσίνη 1-7 (51) (ανάλυση στο κεφάλαιο 5.4). Σε μια πρόσφατη εργασία αποδείχθηκε ότι η εξωγενής χορήγηση αγγειοτενσίνης 1-7 σε παχύσαρκους ασθενείς προκάλεσε αγγειοδιαστολή, ενισχύοντας την αγγειοδιασταλτική δράση της



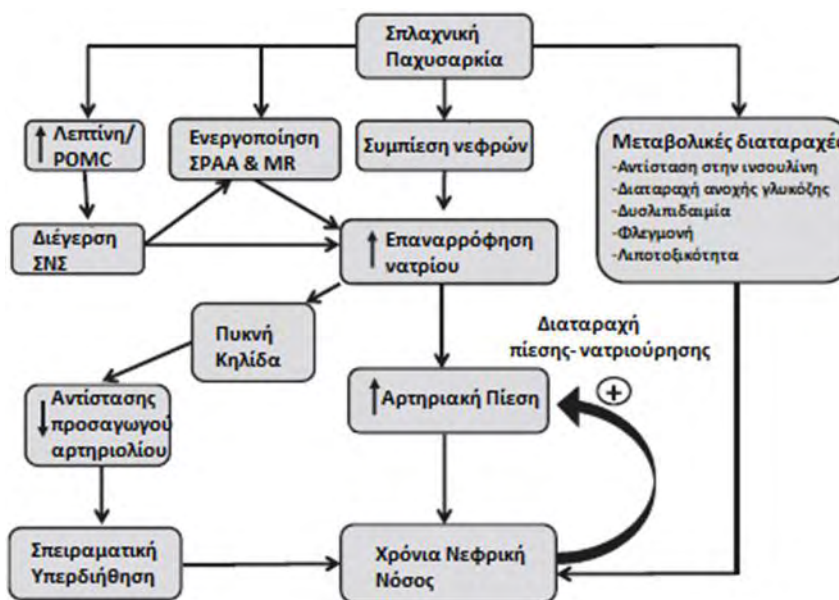
Εικόνα 8: Ρόλος του ενδοθηλιακού MR στη φυσιολογία του ενδοθηλίου. Σε φυσιολογικές συνθήκες ο MR ασκεί προστατευτικές δράσεις. Όταν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου, η λειτουργία του τροποποιείται και οδηγεί στην αύξηση του οξειδωτικού στρες, στην αποσύνδεση της eNOS, στην έκφραση επιθηλιακών διαύλων νατρίου και στην προαγωγή της φλεγμονής. Akt: πρωτεϊνική κινάση B, ENaC: επιθηλιακός διάυλος νατρίου, EPCR: ενδοθηλιακός υποδοχέας της πρωτεΐνης C, Nox: NADPH οξειδάση. (Προσαρμογή από: Davel AP, Anwar IJ, Jaffe IJ. The endothelial mineralocorticoid receptor: mediator of the switch from vascular health to disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2017, 26,(2):97–104)

ινσουλίνης και καταστέλλοντας την προκαλούμενη από την ενδοθηλίνη αγγειοσύσπαση. Αυτό το εύρημα υποστηρίζει την πιθανή χρήση της αγγειοτενσίνης 1-7 στην αντιμετώπιση των επιπλοκών της παχυσαρκίας (72).

4.4 Βλάβες του νεφρού

Η παχυσαρκία επιταχύνει την πρόοδο ήδη εγκατεστημένων νεφρικών νόσων, αλλά αποτελεί και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης νεφρικής βλάβης, καθώς προκαλεί διάφορες δομικές, αιμοδυναμικές και μεταβολικές βλάβες στον νεφρό (εικόνα 9). Σε αυτές περιλαμβάνονται η αύξηση του περινεφρικού λίπους, η ενδονεφρική συσσώρευση λιπιδίων, η αύξηση του ρυθμού διήθησης, η βλάβη του

φραγμού των σπειραμάτων και τελικά, η ανάπτυξη σπειραματοπάθειας και εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης (73). Η σπειραματοπάθεια της παχυσαρκίας έχει αναγνωριστεί ως διακριτή κλινική οντότητα, η οποία σε συνδυασμό με άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση, δύναται να οδηγήσει σε σημαντική νεφρική βλάβη (74). Ο αυξημένος ΔΜΣ έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση και την εξέλιξη της πρωτεϊνουρίας, καθώς και με την επίπτωση χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν μελέτες που εξέτασαν την επίδραση της κοιλιακής παχυσαρκίας στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου, ανεξαρτήτως του ΔΜΣ (73). Από αυτά τα στοιχεία προκύπτει ότι η παχυσαρκία δύναται ενδεχομένως να ευνοεί την ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής νόσου, η οποία επιτείνει την αρτηριακή υπέρταση και αυξάνει τα ποσοστά ανθεκτικότητάς της (64).



Εικόνα 9 : Μηχανισμοί πρόκλησης νεφρικής βλάβης και υπέρτασης στην παχυσαρκία. (Προσαρμογή από: Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res. 2015;116(6):991-1006)

5 Δυσλειτουργία των αγγείων

Η παχυσαρκία έχει βλαπτικές συνέπειες στα αγγεία, καθώς συνδέεται με την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αρτηριακής σκλήρυνσης, οι οποίες συμβάλλουν στην ανάπτυξη υπέρτασης. Η αμφίδρομη σχέση ανάμεσα στην αρτηριακή σκλήρυνση και στην υπέρταση έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες. Η υπέρταση θεωρείται ένας σημαντικός παράγοντας πρόκλησης αρτηριακής σκλήρυνσης. Έχει, όμως,

αποδειχθεί ότι η αρτηριακή σκληρία μπορεί να προηγείται της υπέρτασης σε παχύσαρκα άτομα. Η δυσλειτουργία των αγγείων και η ανάπτυξη σκληρίας είναι μια αναπόφευκτη διαδικασία λόγω της συσχέτισής της με τη γήρανση (75). Εντούτοις, η παχυσαρκία επιταχύνει τις διαδικασίες φθοράς των αγγείων, οδηγώντας σε εμφάνιση αρτηριακής σκληρίας σε παχύσαρκα παιδιά, ενώ φαίνεται ότι η φυσική δραστηριότητα και η δίαιτα κατέχουν προστατευτικό ρόλο (76).

Η αρτηριακή σκληρία στην παχυσαρκία αφορά δομικές και λειτουργικές αλλαγές σε όλους τους χιτώνες των αγγείων. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της μειωμένης διαθεσιμότητας NO, η οποία διαταράσσει την αγγειοδιαστολή. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στη διαδικασία αυτή είναι πολυάριθμοι και πολύπλοκοι, με κυριότερους την αντίσταση στην ινσουλίνη και την ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ. Επιπρόσθετα, η αναδιαμόρφωση του εξωκυττάριου στρώματος και η δυσλειτουργία των ΑΛΜΚ, του ανοσοποιητικού συστήματος και του περιαγγειακού λίπους επιτείνουν τη δυσλειτουργία των αγγείων και οδηγούν στην εμφάνιση σκληρίας (77).

5.1 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

5.1.1 Στοιχεία φυσιολογίας του ενδοθηλίου

Η φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και εξαρτάται από την ισορροπία ανάμεσα στους εκκρινόμενους αγγειοδιασταλτικούς και αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες. Ο κυριότερος αγγειοδιασταλτικός παράγοντας είναι το NO, το οποίο παράγεται από την L-αργινίνη μετά την ενεργοποίηση της eNOS. Μετά την παραγωγή του, το NO διαχέεται στα υποκείμενα μυϊκά κύτταρα, όπου ενεργοποιεί τη διαλυτή γουανυλική κυκλάση και αυξάνει το ενδοκυττάριο cGMP (77). Οι σημαντικότερες δράσεις του είναι η αγγειοδιαστολή, κυρίως μέσω της μείωσης της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου ασβεστίου των ΑΛΜΚ, η αναστολή του πολλαπλασιασμού των ΑΛΜΚ και της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων, καθώς και η μείωση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης και της συσώρευσης των αιμοπεταλίων (78,79). Ένας άλλος αγγειοδιασταλτικός παράγοντας είναι ο παράγων υπερπόλωσης του ενδοθηλίου (EDHF). Ο EDHF δρα μέσω ενεργοποίησης των διαύλων καλίου των ενδοθηλιακών κυττάρων και έχει ως τελικό αποτέλεσμα την υπερπόλωση των ΑΛΜΚ και την αγγειοδιαστολή. Η δράση του EDHF θεωρείται σημαντικότερη στα μικρά αγγεία αντίστασης και καθίσταται έκδηλη σε συνθήκες ανεπάρκειας του NO (78). Τα τελευταία έτη ο όρος «EDHF» έχει αντικατασταθεί από τον όρο «EDH» (προκαλούμενη από το ενδοθήλιο υπερπόλωση), καθώς έχει αποδειχθεί ότι η υπερπόλωση των υποκείμενων λείων μυϊκών κυττάρων μπορεί να είναι αποτέλεσμα της δράσης πολλών ουσιών, όπως του NO, του υδροθείου (H_2S) και του μονοξειδίου του άνθρακα (CO),

και όχι ενός διακριτού παράγοντα (80). Ένας άλλος κεντρικός ρυθμιστικός παράγοντας της ομοιόστασης των αγγείων είναι η ET-1, η δράση της οποίας διαφοροποιείται αναλόγως της συγκέντρωσής της. Αναλυτικότερα, οι χαμηλές συγκεντρώσεις της ET-1 δρουν αγγειοδιασταλτικά μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων της ενδοθηλίνης τύπου B (ETB) και προαγωγής της παραγωγής NO, ενώ οι υψηλές συγκεντρώσεις της προκαλούν αγγειοσυσπασση μέσω των υποδοχέων τύπου A (ETA) (81).

5.1.2 Δράσεις της λεπτίνης, της αδιπονεκτίνης και της γκρελίνης στη λειτουργία του ενδοθηλίου

Η λεπτίνη κατέχει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου. Σε φυσιολογικές συνθήκες η λεπτίνη ενεργοποιεί την eNOS μέσω ενός μηχανισμού που περιλαμβάνει την πρωτεϊνική κινάση που ενεργοποιείται από το AMP (AMPK) και την πρωτεϊνική κινάση B (Akt), η οποία φωσφορυλιώνει την eNOS σε θέση σερίνης (Ser¹¹⁷⁷) και αυξάνει τη δραστηριότητά της (78). Θεωρείται ότι η προκαλούμενη από τη λεπτίνη αύξηση της συγκέντρωσης του NO αντιρροπεί τη συμπαθητικοδιεγερτική, υπερτασική δράση της σε φυσιολογικές συνθήκες (42). Όμως, η χρόνια υπερλεπτιναιμία που συναντάται στην παχυσαρκία συνοδεύεται από αντίσταση των αγγείων στη δράση της λεπτίνης και μείωση της παραγωγής του NO. Ως πιθανοί υποκείμενοι μηχανισμοί έχουν προταθεί η προς τα κάτω ρύθμιση των υποδοχέων της λεπτίνης (down regulation), το οξειδωτικό στρες, η υπερέκφραση της πρωτεΐνης SOCS3 και η αύξηση των επιπέδων της κυκλοφορούσας CRP. Εκτός της δράσης της στο ενδοθήλιο, η λεπτίνη ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο μέσω άμεσης επίδρασης στα ΑΛΜΚ. Αναλυτικότερα, έχει αποδειχθεί ότι εξασθενεί την αγγειοσυσπαστική επίδραση της αγγειοτενσίνης II στα ΑΛΜΚ, μειώνοντας την απελευθέρωση του ασβεστίου από τις ενδοκυττάρια αποθήκες του (78).

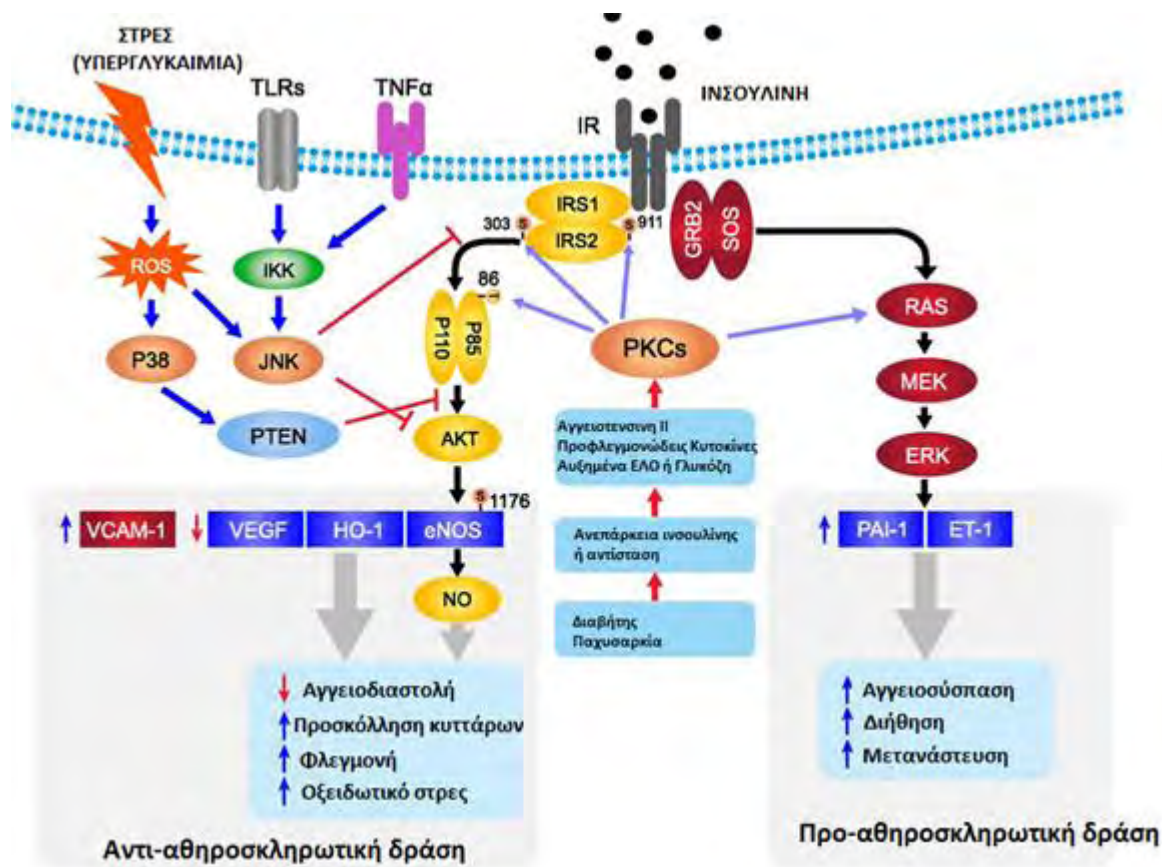
Η λεπτίνη δεν είναι η μόνη αδιποκίνη που ρυθμίζει την ενδοθηλιακή λειτουργία. Όπως αναφέρθηκε, η αδιπονεκτίνη ασκεί προστατευτική δράση στο ενδοθήλιο μέσω αύξησης της δραστηριότητας της eNOS και της παραγωγής NO. Κάποιοι από τους υπεύθυνους μηχανισμούς είναι η αύξηση της σταθερότητας του mRNA της eNOS, η φωσφορυλίωση σε θέση σερίνης (Ser¹¹⁷⁹) και η επαγωγή της σύζευξης της eNOS με την πρωτεΐνη θερμικού σοκ 90 (Hsp90), η οποία πιθανώς διευκολύνει τη φωσφορυλίωσή της από διάφορες κινάσες (24). Επιπρόσθετα, μία άλλη ουσία που ενεργοποιεί την eNOS είναι η γκρελίνη, τα επίπεδα της οποίας ανευρίσκονται χαμηλά σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως στην παχυσαρκία, στην υπερινσουλιναίμία και στην αρτηριακή υπέρταση. Έχει αποδειχθεί ότι η γκρελίνη επάγει τη φωσφορυλίωση της eNOS στη θέση σερίνης Ser¹¹⁷⁹ με μηχανισμούς εξαρτώμενους από την AMPK και την Akt, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο τη συγκέντρωση του NO (82).

5.1.3 Αντίσταση των αγγείων στις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης

Η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί μείωση της εξαρτώμενης από το ενδοθηλίο αγγειοδιαστολής σε ποσοστά μέχρι και 40-50% (83), λόγω μείωσης του βιοδιαθέσιμου NO. Στα ενδοθηλιακά κύτταρα η ινσουλίνη ασκεί τις μεταβολικές της δράσεις μέσω του μονοπατιού υπόστρωμα ινσουλινικού υποδοχέα-1/ κινάση-3 της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης/ πρωτεϊνική κινάση B (IRS-1/PI3K/Akt), το οποίο οδηγεί σε ενεργοποίηση της eNOS. Αντίθετα, το μονοπάτι που είναι υπεύθυνο για τις αυξητικές δράσεις της ινσουλίνης καταλήγει στην ενεργοποίηση της ERK 1/2 και στην παραγωγή ET-1. Η αγγειοτενσίνη II και η αλδοστερόνη αναστέλλουν το μονοπάτι PI3K/Akt, ενώ το μονοπάτι MAPK/ET-1 παραμένει λειτουργικό. Η ανισορροπία αυτή οδηγεί σε μείωση του NO, αύξηση της ET-1 και επακόλουθη αγγειοσύσπαση (77). Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκουν την ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ με την αντίσταση των αγγείων στην ινσουλίνη δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Είναι γνωστό ότι η φωσφορυλίωση σε θέσεις σερίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης και των IRS συνεπάγεται αρνητική ρύθμιση στη μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης, σε αντίθεση με τη φωσφορυλίωση σε θέσεις τυροσίνης, η οποία τη ρυθμίζει θετικά (84). Η αγγειοτενσίνη II, μέσω του μονοπατιού mTOR/S6K1, αυξάνει τη φωσφορυλίωση σε θέση σερίνης του IRS-1 και μειώνει τη δραστηριότητα της eNOS (εικόνα 10) (77).

5.1.4 Επίδραση των διαύλων νατρίου στη βιοδιαθεσιμότητα του NO

Φυσιολογικά, η αυξημένη τάση στο αγγειακό τοίχωμα (fluid shear stress) προκαλεί ενεργοποίηση της eNOS μέσω του μονοπατιού IRS-1/PI3K/Akt. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται αγγειοδιαστολή λόγω αυξημένης ροής και εξαρτάται από τη φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα και την αλληλεπίδραση του με τον κυτταροσκελετό. Η αλληλεπίδραση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα με τους διαύλους νατρίου των ενδοθηλιακών κυττάρων ρυθμίζει την παραγωγή NO. Η αλδοστερόνη και η αυξημένη πρόσληψη άλατος αυξάνουν την έκφραση των διαύλων νατρίου στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η αυξημένη έκφραση των διαύλων νατρίου έχει συσχετιστεί με μειωμένη απελευθέρωση NO και αύξηση της ενδοθηλιακής σκληρίας, πιθανώς μέσω της αλληλεπίδρασής τους με την f- ακτίνη (85), ενώ ο αποκλεισμός τους με χορήγηση αμιλορίδης οδήγησε σε ενεργοποίηση της eNOS (86). Επιπρόσθετα, πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η ενεργοποίηση των αγγειακών υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (MR) μετά από λήψη δίαιτας δυτικού τύπου οδηγεί σε ενεργοποίηση των διαύλων νατρίου, μείωση της απελευθέρωσης NO και αύξηση της σκληρίας (87).



Εικόνα 10: Εκλεκτική αντίσταση του ενδοθηλίου στην ινσουλίνη. Η παχυσαρκία αυξάνει τα επίπεδα της αγγιοτενσίνης II, των ΕΛΟ, των επιπέδων γλυκόζης και των προφλεγμονωδών κυταροκινών, οι οποίες διεγείρουν την PKC και άλλες κινάσες να φωσφορυλιώσουν τα IRS1/2 και την PI3K και να αναστείλουν μόνο το μονοπάτι IRS1/PI3K/Akt. Αντίθετα, το μονοπάτι MAPK παραμένει αναλλοίωτο ή ενισχύεται. (Προσαρμογή από: King GL, Park K, Li Q. Selective Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Diseases in Diabetes: The 2015 Edwin Bierman Award Lecture. Diabetes. 2016, 65(6):1462-71. doi: 10.2337/db16-0152)

5.1.5 Οξειδωτικό στρες και επίπεδα NO

Ένας άλλος μηχανισμός που προκαλεί μείωση του διαθέσιμου NO είναι η αύξηση των ROS. Η αύξηση των ROS οφείλεται στην ενεργοποίηση της νικοτιναμιδο-αδενικής-δινουκλεοτιδικής οξειδάσης (NADPH) και της οξειδάσης της ξανθίνης, καθώς και στην αποσύζευξη της eNOS. Η eNOS φυσιολογικά χρησιμοποιεί ως υπόστρωμα την L-αργινίνη και ως συμπαραγόντα την τετραϋδροβιοπτερίνη (BH4) και παράγει NO. Όμως, σε συνθήκες έλλειψης των παραπάνω παραγόντων, υφίσταται αποσύζευξη του μορίου της, κατάσταση που οδηγεί σε παραγωγή υπεροξειδικού ανιόντος (O_2^-), το οποίο μετατρέπει το NO σε υπεροξυ-νιτρώδες ανιόν (NOO^-). Έχει προταθεί ότι η ενεργοποίηση των υποδοχέων αγγιοτενσίνης τύπου

1 (AT1R) και των υποδοχέων MR αυξάνει τη δραστηριότητα της NADPH και τη συγκέντρωση των ROS (77) ενώ η χορήγηση σπειρονολακτόνης μείωσε το οξειδωτικό στρες και την αρτηριακή σκληρία σε θηλυκά ποντίκια (88).

5.2 Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος

Ένα χαρακτηριστικό της παχυσαρκίας είναι η διαταραχή της ανοσίας και η χρόνια φλεγμονή, καταστάσεις που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της αρτηριακής σκληρίας. Η αύξηση των ROS και η μείωση του NO διεγείρουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης και MCP-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, προκαλώντας συσσώρευση μακροφάγων, μέσω ενεργοποίησης του υποδοχέα MR. Η αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως της IL-6 και του TNF- α , σχετίζεται με ενεργοποίηση των M1 μακροφάγων και αντίσταση στις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης στα αγγεία. Αντίθετα, τα M2 μακροφάγα έχουν αντιφλεγμονώδεις δράσεις και αυξάνουν την ινσουλινοευαισθησία μέσω της έκκρισης κυτταροκινών, όπως της IL-10. Επίσης, στους παχύσαρκους παρατηρούνται μειωμένα επίπεδα των T-ρυθμιστικών κυττάρων (T-regs). Σε φυσιολογικές συνθήκες, τα T-regs ενισχύουν την έκκριση της IL-10 από τα M2 και αναχαιτίζουν τη δράση των M1 μακροφάγων. Η δράση αυτή συμβάλλει στην ινσουλινοευαισθησία και στη μείωση της παραγωγής ROS από την NADPH οξειδάση. Αντίθετα, η αυξημένη έκκριση της ιντερλευκίνης-17 (IL-17) που παρατηρείται στην παχυσαρκία σχετίζεται με αντίσταση στο μεταβολικό μονοπάτι της ινσουλίνης και πρόοδο της αρτηριακής σκληρίας(77). Ένας άλλος μηχανισμός που προάγει τη δυσλειτουργία των αγγείων είναι η ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος. Το φλεγμονόσωμα είναι ένα ενδοκυττάριο σύμπλεγμα πρωτεϊνών που διεγείρεται από ενδογενή και εξωγενή ερεθίσματα και ενεργοποιεί την IL-1b και την ιντερλευκίνη-18 (IL-18) (89). Η αλδοστερόνη, μέσω διέγερσης του NF- κ B και της παραγωγής ROS, ενεργοποιεί το NLRP3 φλεγμονόσωμα, το οποίο προάγει τη φλεγμονή και την αγγειακή βλάβη με μηχανισμούς εξαρτώμενους από την IL-1b. Συνεπώς, το συγκεκριμένο σύμπλεγμα θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο έναντι των καρδιαγγειακών επιπλοκών της υπεραλδοστεροναιμίας (90).

5.3 Διαταραχές εξωκυττάριου στρώματος

Το εξωκυττάριο στρώμα αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο και ελαστίνη, ενώ σε μικρότερες ποσότητες ανευρίσκονται και άλλες πρωτεΐνες, όπως οι πρωτεογλυκάνες και η ινωδονεκτίνη. Είναι αποδεδειγμένο ότι η παχυσαρκία συνυπάρχει με διαταραχές στη δομή του κολλαγόνου και της ελαστίνης του στρώματος, οι οποίες οδηγούν σε αρτηριακή σκληρία. Αναλυτικότερα, παρατηρείται αυξημένη συσσώρευση και διασύνδεση (cross-linking) του κολλαγόνου. Ένας από τους υπεύθυνους μηχανισμούς είναι η ενίσχυση της δραστηριότητας της τρανσγλουταμινάσης 2 (TG2) λόγω της μείωσης του NO και της

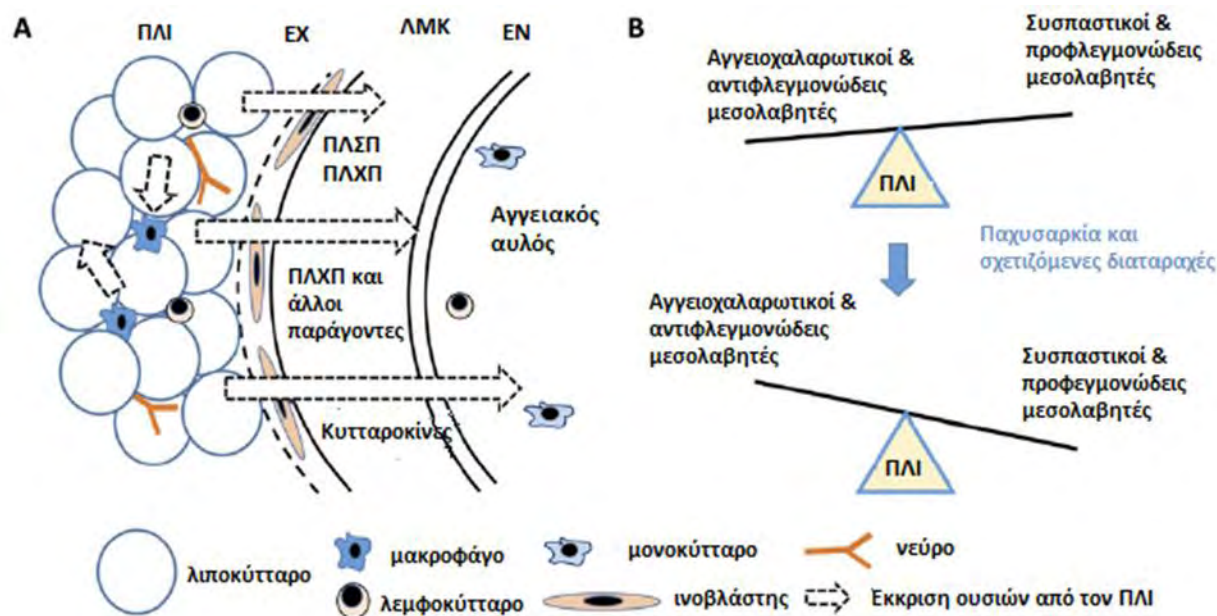
αυξημένης έκφρασης του TGF- β . Επιπρόσθετα, η αύξηση της συγκέντρωσης των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) εμπλέκεται με διάφορους μηχανισμούς στη δυσλειτουργία του στρώματος. Ο κυριότερος τρόπος σχηματισμού AGEs είναι η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών, λιπιδίων και νουκλεϊκών οξέων μέσω της αντίδρασης Maillard. Ακόμη, η εξωγενής πρόσληψη των AGEs μέσω της διατροφής συμβάλλει στα αυξημένα επίπεδά τους στους παχύσαρκους ασθενείς. Τα AGEs διασυνδέονται με τα ινίδια κολλαγόνου, διεγείρουν τη σύνθεση πρωτεϊνών του στρώματος και μειώνουν την παραγωγή NO από το ενδοθήλιο. Επίσης, μέσω της σύνδεσης με τον υποδοχέα τους (RAGE), προάγουν τη φλεγμονή, την προσκόλληση των κυττάρων και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Επιπρόσθετα, σε παχύσαρκους ασθενείς έχουν παρατηρηθεί διαταραχές στα επίπεδα των μεταλλοπρωτεϊνών, των πρωτεολυτικών ενζύμων που αποδομούν την ελαστίνη. Η αυξημένη αποδόμηση της ελαστίνης του στρώματος είναι ένας πρόσθετος μηχανισμός ανάπτυξης αρτηριακής σκληρίας (77,91).

5.4 Περιαγγειακός λιπώδης ιστός

Ο περιαγγειακός λιπώδης ιστός (ΠΑΙ) είναι μια διακριτή αποθήκη λίπους που εκκρίνει πληθώρα ουσιών που ρυθμίζουν τη λειτουργία των μεγάλων αλλά και των μικρών αγγείων, τα οποία διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (92). Στον ΠΑΙ ανευρίσκονται διάφορα είδη κυττάρων, όπως λιποκύτταρα, μακροφάγα, T-λεμφοκύτταρα και ινοβλάστες (93). Ο φαινότυπος και τα λειτουργικά χαρακτηριστικά του ΠΑΙ διαφέρουν αναλόγως του αγγείου που μελετάται. Για παράδειγμα, ο ΠΑΙ των μεσεντέριων αρτηριών ποντικών έχει κοινά χαρακτηριστικά με τον λευκό λιπώδη ιστό, ως προς τις ιδιότητες των κυττάρων του και των ουσιών που εκκρίνει. Αντίθετα, η μελέτη του θωρακικού ΠΑΙ αποκάλυψε έκφραση γονιδίων και χαρακτηριστικά των λιποκυττάρων συμβατά με τον φαιό λιπώδη ιστό (92).

Την τελευταία δεκαετία η έρευνα εστιάζει στη συσχέτιση ανάμεσα στον ΠΑΙ, στην παχυσαρκία και στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο ΠΑΙ εκκρίνει πληθώρα συστατικών και διασταλτικών παραγόντων, οι οποίοι ρυθμίζουν τη λειτουργία των αγγείων. Αναλυτικότερα, θεωρείται ότι ο ΠΑΙ συμμετέχει στην έκκριση των στοιχείων του ΣΡΑΑ και ότι μέσω της σύνδεσης της αγγειοτενσίνης II με τους AT1R ευνοεί την αγγειοσύσπαση. Επιπρόσθετα, η αγγειοτενσίνη II διεγείρει τη διήθηση του ΠΑΙ από κύτταρα του ανοσοποιητικού και επιτείνει τη δυσλειτουργία του, καθώς εμποδίζει τη φαιοποίηση του λίπους και προωθεί την ινσουλινοαντίσταση και την υπερτροφία των λιποκυττάρων. Άλλοι παράγοντες που εκκρίνονται από τον ΠΑΙ και ασκούν συσταλτική δράση είναι ο TNF- α , η IL-6, η θρομβοξάνη A2 (TXA2), η προσταγλανδίνη E2 (PGE2) και η χεμερίνη. Εντούτοις, ο ΠΑΙ εκκρίνει πολλές ουσίες με αγγειοδιασταλτική δράση. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, η αγγειοτενσίνη 1-7

και το NO. Οι αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες του ΠΛΙ εκδηλώνονται μέσω πολλών μηχανισμών, όπως είναι η αυξημένη απελευθέρωση NO και η ενεργοποίηση των διαύλων καλίου των ΑΛΜΚ.



Εικόνα 11: Ρύθμιση του αγγειακού τόνου από τον ΠΛΙ σε φυσιολογικές και παθολογικές συνθήκες. Α) Ο ΠΛΙ εκκρίνει διάφορες ουσίες που επιδρούν στο ενδοθήλιο, στα ΑΛΜΚ και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Β) Σε φυσιολογικές συνθήκες υπερισχύει η αγγειοδιασταλτική και αντιφλεγμονώδης επίδραση του ΠΛΙ. Παθολογικά ερεθίσματα, όπως η παχυσαρκία και ο διαβήτης, τροποποιούν το εκκριτικό προφίλ του ΠΛΙ, με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η ισορροπία και να υπερισχύει η αγγειοσυσπαστική και προφλεγμονώδης δράση του. ΕΧ: εξωτερικός χιτώνας, ΛΜΚ: λείο μυϊκό κύτταρο, ΕΝ: ενδοθήλιο, ΠΛΣΠ: προερχόμενοι από το λιπώδη ιστό συσπαστικοί παράγοντες, ΠΛΧΠ: προερχόμενοι από το λιπώδη ιστό διασταλτικοί παράγοντες. Ramirez JG, O'Malley EJ, Ho WSV. Pro-contractile effects of perivascular fat in health and disease. Br J Pharmacol. 2017;174(20):3482-3495.)

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η λειτουργία του ΠΛΙ εξαρτάται από τη λεπτή ισορροπία ανάμεσα στους αγγειοδιασταλτικούς και στους αγγειοσυσπαστικούς μηχανισμούς του (εικόνα 11). Πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι σε φυσιολογικές συνθήκες υπερισχύει η αγγειοδιασταλτική δράση του ΠΛΙ. Όμως, σε συνθήκες παχυσαρκίας ο ΠΛΙ δυσλειτουργεί, με αποτέλεσμα να υπερισχύει η συσταλτική και προφλεγμονώδης δράση του. Πιθανολογείται ότι η αύξηση της μάζας του ΠΛΙ στους παχύσαρκους ασθενείς προκαλεί τοπική υποξία λόγω υποάρδευσης. Εξαιτίας της υποξίας αυξάνεται η έκφραση του MCP-1 και ακολούθως η προσέλκυση μακροφάγων, τα οποία εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες TNF-α. Η διήθηση του ΠΛΙ από κύτταρα του ανοσοποιητικού τροποποιεί την εκκριτική λειτουργία του. Ειδικότερα,

υπερισχύει η έκκριση των προφλεγμονωδών και συσταλτικών παραγόντων, όπως της λεπτίνης, των ROS και της αγγειοτενσίνης II, ενώ παράλληλα μειώνεται η έκκριση αντιφλεγμονωδών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως της αγγειοτενσίνης 1-7, του NO και της αδιπονεκτίνης. Αυτή η ανισορροπία συνεπάγεται την αύξηση του αγγειακού τόνου και του οξειδωτικού στρες, καθώς και την επίταση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, της ινσουλινοαντίστασης και του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Αντίθετα, η απώλεια βάρους μέσω περιορισμού θερμίδων ή βαριατρικής χειρουργικής φαίνεται να αναστρέφει τη φλεγμονή του ΠΛΙ και να αποκαθιστά τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Από τα παραπάνω καθίσταται προφανές ότι η έρευνα των τελευταίων ετών έχει αναδείξει τη δυσλειτουργία του ΠΛΙ ως ένα σημαντικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό σύνδεσης της παχυσαρκίας με την υπέρταση (93).

6 Άλλοι παράγοντες που έχουν μελετηθεί σχετικά με την επίδρασή τους στην προκαλούμενη από την παχυσαρκία υπέρταση

6.1 Δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη

Η σύγχρονη δυτική διατροφή χαρακτηρίζεται από πρόσληψη μεγάλης ποσότητας φρουκτόζης από δύο κυρίως πηγές, τη ζάχαρη και το σιρόπι καλαμποκιού υψηλής φρουκτόζης (HFCS). Το HFCS παρουσιάστηκε στην αμερικανική αγορά το 1967 και περιέχει φρουκτόζη και γλυκόζη σε διάφορες αναλογίες, συνήθως 55% φρουκτόζη, 42% γλυκόζη και 3% ολιγοσακχαρίτες. Χρησιμοποιείται ευρέως ως τεχνητό γλυκαντικό και η κατανάλωσή του έχει συσχετιστεί με την αύξηση των ποσοστών της παχυσαρκίας, της αντίστασης στην ινσουλίνη και της υπέρτασης (94,5).

Ο μεταβολισμός της φρουκτόζης διαφέρει από τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Η φρουκτόζη μετά την είσοδο της στο ηπατοκύτταρο παρακάμπτει τα δύο πρώτα βήματα της γλυκόλυσης και μεταβολίζεται κυρίως από τη φρουκτοκινάση. Η φρουκτοκινάση δεν ρυθμίζεται από κάποιο αρνητικό παλίνδρομο μηχανισμό, ενώ παράλληλα καταναλώνει ATP. Συνεπώς, ο συνεχής μεταβολισμός της φρουκτόζης μειώνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση φωσφόρου, με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται η απαμινάση της αδενοσίνης και να αυξάνεται η παραγωγή ουρικού οξέος (95). Η υπερουριχαιμία θεωρείται ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης υπέρτασης, καθώς έχει συσχετιστεί με προαγωγή της φλεγμονής, ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ, μείωση του NO, αγγειοσυσπασση και αρτηριοσκλήρυνση. Επίσης, η χορήγηση αλλοπουρινόλης σε ενήλικες άνδρες έδειξε να αναστρέφει την αύξηση της αρτηριακής πίεσης που προκλήθηκε από την υπερβολική πρόσληψη φρουκτόζης (94).

Ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο η φρουκτόζη μπορεί να προκαλέσει άνοδο της αρτηριακής πίεσης είναι η αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου από τον εντερικό βλεννογόνο και τους νεφρούς. Επίσης,

η κατανάλωση φρουκτόζης μπορεί να οδηγήσει σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Οι μηχανισμοί είναι πολύπλοκοι, με σημαντικό τον ρόλο της συνυπάρχουσας υπερινσουλιναιμίας. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η μείωση της δραστηριότητας της eNOS και της συγκέντρωσης NO, καθώς και η αύξηση των επιπέδων της ET-1, της αγγειοτενσίνης II και της TXA2. Ακόμη, έχει προταθεί ότι η υπερβολική πρόσληψη φρουκτόζης διεγείρει το ΣΝΣ, συμβάλλοντας και με αυτόν τον τρόπο στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης (94).

6.2 Μελατονίνη

Η μελατονίνη είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από την επίφυση. Η έκκρισή της ακολουθεί κιρκάδιους ρυθμούς και ρυθμίζεται από τον κύκλο «φως-σκοτάδι», με τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να ανευρίσκονται 3-5 ώρες μετά την επέλευση του σκότους (96). Η μελατονίνη δρα ως χρονοβιοτικό, δηλαδή ως μόριο που ρυθμίζει τους κιρκάδιους και εποχικούς ρυθμούς του οργανισμού. Επίσης, ασκεί αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, ανοσοτροποποιητική και αγγειοκινητική δράση (97).

Τα μειωμένα επίπεδα της μελατονίνης συσχετίζονται με την παχυσαρκία, καθώς και με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και μεταβολικού συνδρόμου. Η συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και ανεπάρκειας μελατονίνης δύναται να ερμηνευθεί βάσει των βιολογικών λειτουργιών της τελευταίας, όπως της αντιοξειδωτικής δράσης της, της προστασίας από τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και της επίδρασής της στον λιπώδη ιστό. Αναλυτικότερα, από πειράματα σε ζώα έχει προκύψει ότι η μελατονίνη ευαισθητοποιεί τα λιποκύτταρα στις δράσεις της ινσουλίνης και της λεπτίνης, αυξάνει τη λιπόλυση και προκαλεί φαινοποίηση του λίπους. Επιπρόσθετα, ευαισθητοποιεί τους υποθαλαμικούς υποδοχείς της λεπτίνης και της ινσουλίνης και ρυθμίζει το ενεργειακό ισοζύγιο. Είναι γνωστό από πολλές επιδημιολογικές μελέτες ότι η «χρονοδιαταραχή» (chronodisruption) που προκαλείται από την έλλειψη ύπνου συνιστά παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση παχυσαρκίας. Όμως, κι άλλοι παράγοντες έχουν συσχετιστεί με τη «χρονοδιαταραχή», όπως η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και η τροποποίηση των διατροφικών μοτίβων, ενώ έχει προταθεί ότι η «χρονοδιατροφή», στα πλαίσια κατανάλωσης γευμάτων σε συγκεκριμένο χρόνο θα μπορούσε να ενσωματωθεί στη στρατηγική πρόληψης και αντιμετώπισης της παχυσαρκίας. Σχετικά με το καρδιαγγειακό, έχει αποδειχθεί ότι η μελατονίνη ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση, με αποτέλεσμα να μελετάται ως ένα πολλά υποσχόμενο αντιυπερτασικό μόριο. Οι μηχανισμοί δεν είναι ξεκάθαροι, αλλά κεντρικό ρόλο κατέχουν η ενίσχυση των αντιοξειδωτικών συστημάτων, η προστασία των μιτοχονδρίων και η μείωση της παραγωγής ROS (96,97).

Από τα παραπάνω δεδομένα προκύπτει ότι η μελατονίνη είναι ένα ασφαλές μόριο που θα μπορούσε να συμβάλλει στην αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης. Εντούτοις, δεν

υπάρχουν μεγάλες κλινικές μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητά της ως θεραπείας, τη φαρμακοκινητική της και την ασφάλεια της μακροπρόθεσμης χορήγησης στους συγκεκριμένους ασθενείς. Καθίσταται, λοιπόν, κατανοητό ότι χρειάζεται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με τη χρήση της μελατονίνης ως θεραπευτικού μορίου έναντι της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης.

6.3 Εντερικό μικροβίωμα

Το μικροβίωμα του εντέρου αποτελείται από τρισεκατομμύρια μικρόβια και χιλιάδες είδη βακτηρίων, τα οποία συμβάλλουν στον μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών του ξενιστή, στον μεταβολισμό των ξενοβιοτικών και των φαρμάκων, στη διατήρηση της δομικής ακεραιότητας του εντερικού βλεννογόνου, στην ανοσορρύθμιση και στην προστασία έναντι των παθογόνων (98). Η μικροβιακή κοινότητα του εντέρου αποτελείται κυρίως από πέντε φύλα, τα Firmicutes, τα Bacteroidetes, τα Actinobacteria, τα Proteobacteria και τα Cerrucomicrobia, εκ των οποίων τα δύο πρώτα είναι τα αφθονότερα (99). Η δυσβίωση, η οποία προκαλείται από ποσοτικές ή ποιοτικές τροποποιήσεις του μικροβιώματος έχει συσχετιστεί με πολλές παθήσεις, όπως με την παχυσαρκία, την υπέρταση και τον σακχαρώδη διαβήτη (98).

6.3.1 Πιθανοί μηχανισμοί δράσης του μικροβιώματος

Ένας μηχανισμός με τον οποίο το μικροβίωμα ρυθμίζει το σωματικό βάρος και το μεταβολισμό είναι η παραγωγή των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFA), όπως του βουτυρικού, του προπιονικού και του οξεικού. Τα SCFA προέρχονται από τη ζύμωση των άπεπτων πολυσακχαριτών και συνιστούν μια σημαντική πηγή ενέργειας, ενώ παράλληλα επιτελούν πληθώρα λειτουργιών μέσω της σύνδεσής τους στους συζευγμένους με G-πρωτεΐνη υποδοχείς τους. Αναλυτικότερα, διεγείρουν την παραγωγή του πεπτιδίου YY και του γλυκογονόμορφου πεπτιδίου-1 (GLP-1) από το εντερικό επιθήλιο, και επηρεάζουν την ανοσιακή απάντηση. Οι δράσεις τους δεν έχουν αποσαφηνιστεί, καθώς τα αποτελέσματα μελετών συχνά είναι αντιφατικά, αλλά θεωρείται ότι μειώνουν την όρεξη και ασκούν ευεργετική επίδραση στον μεταβολισμό των λιπών και των υδατανθράκων (98). Επίσης, από μελέτες σε ποντίκια έχει αποδειχθεί ότι τα SCFA ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση, μέσω της σύνδεσής τους με τους υποδοχείς τους στους νεφρούς και στα ΑΛΜΚ (εικόνα 12) (100,81).

Το μικροβίωμα ρυθμίζει το μεταβολισμό των χολικών αλάτων, καθώς κάποια είδη βακτηρίων παράγουν υδρολάσες που προκαλούν την αποσύζευξή τους. Η αποσύζευξη των χολικών αλάτων οδηγεί στην αποβολή τους μέσω των κοπράνων και στη de novo σύνθεσή τους από τη χοληστερόλη, με αποτέλεσμα να παρατηρείται μείωση των επιπέδων της τελευταίας στο πλάσμα. Επίσης, τα χολικά άλατα

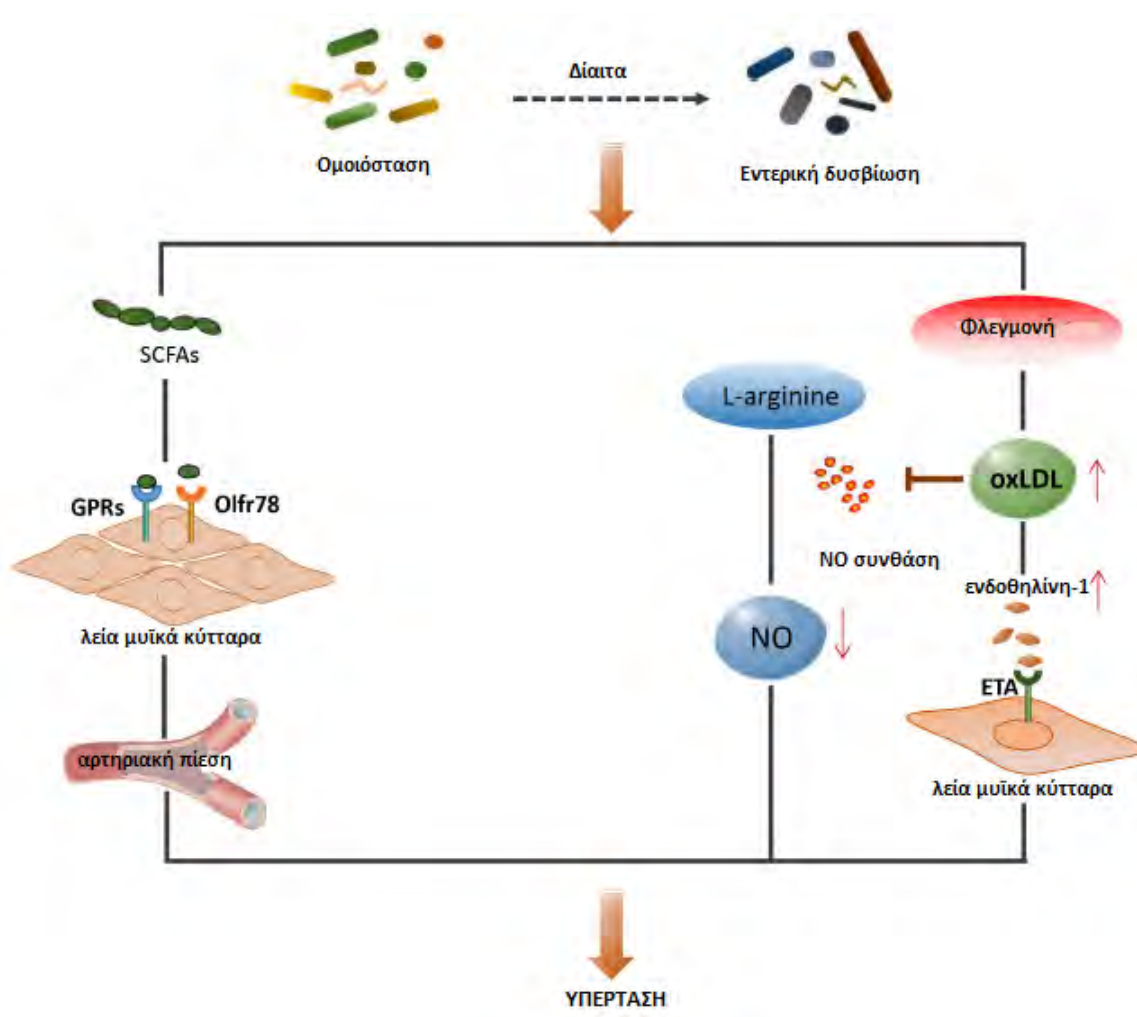
μέσω των υποδοχέων FXR και TGR5 ρυθμίζουν το σωματικό βάρος και τον μεταβολισμό του λίπους και της γλυκόζης (98). Επιπλέον, ο μεταβολισμός των χολικών αλάτων από τα βακτήρια του μικροβιώματος εμπλέκεται στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης, μέσω μηχανισμών που δεν είναι πλήρως κατανοητοί (81).

Η δυσβίωση επάγει τη μεταβολική ενδοτοξιναιμία, εξαιτίας της αυξημένης συγκέντρωσης του βακτηριακού λιποπολυσακχαρίτη (LPS) στο πλάσμα. Ο LPS εντοπίζεται στην εξωτερική μεμβράνη των Gram (-) βακτηρίων και σε συνθήκες αυξημένης διαπερατότητας του εντερικού βλεννογόνου απορροφάται σε μεγάλο βαθμό. Στη συνέχεια, προκαλεί διέγερση των TLR-4 υποδοχέων, ενεργοποιεί το NFκB μονοπάτι στα λιποκύτταρα και στα μακροφάγα και συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη, στην αύξηση του λίπους και στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης (98,101). Επίσης, ο LPS, μέσω ενεργοποίησης του TLR4, φάνηκε να επάγει τη φλεγμονή και την άνοδο της αρτηριακής πίεσης σε αυτομάτως υπέρτασικούς αρουραίους (SHR) (100). Επιπρόσθετα, η δυσβίωση μπορεί να αυξήσει την οξειδωμένη LDL (OxLDL) μέσω των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και του οξειδωτικού στρες που προκαλεί. Από παλαιότερες μελέτες έχει φανεί ότι η OxLDL συμβάλλει στην ανάπτυξη υπέρτασης μέσω αναστολής της παραγωγής NO και αύξησης της ET-1(εικόνα 12) (81).

6.3.2 Ερευνητικά αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση του μικροβιώματος στην παχυσαρκία και τις επιπλοκές της.

Κρίνοντας βάσει των φυσιολογικών λειτουργιών του μικροβιώματος και των αποτελεσμάτων των μελετών μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι το μικροβίωμα δύναται να συμβάλλει στην παθογένεια της παχυσαρκίας. Εντούτοις, τα αποτελέσματα των μελετών είναι συχνά αντιφατικά. Ενδεικτικά, πολλές μελέτες υποστήριζαν ότι στην παχυσαρκία παρατηρείται αύξηση του λόγου των βακτηρίων Firmicutes προς τα βακτήρια Bacteroidetes (λόγος F/B) καθώς και μείωση της ποικιλότητας των βακτηρίων. Όμως, δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις που μελέτησαν τη σχέση μεταξύ του λόγου F/B και της ανθρώπινης παχυσαρκίας δεν ανέδειξαν κάποια ξεκάθαρη συσχέτιση. Μία πιθανή εξήγηση της ετερογένειας των αποτελεσμάτων είναι ότι τα βακτήρια του ίδιου φύλου διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς τις λειτουργίες που επιτελούν. Συνεπώς, ίσως απαιτείται πιο λεπτομερής ανάλυση, η οποία θα διακρίνει τα γένη ή ακόμη και τα είδη των βακτηρίων που συμβάλλουν σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν εξαχθεί από κλινικές μελέτες χορήγησης προβιοτικών. Αναλυτικότερα, η χορήγηση προβιοτικών έχει συσχετιστεί με μείωση αλλά και με αύξηση του σωματικού βάρους (98). Μία μετα-ανάλυση που μελέτησε την επίδραση των προβιοτικών στην αρτηριακή πίεση κατέληξε ότι οι ασθενείς που κατανάλωναν προβιοτικά παρουσίασαν μείωση της συστολικής και της διαστολικής πίεσης

κατά 3,56 και 2,38 mmHg αντίστοιχα, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η συγκεκριμένη εργασία προτείνει ότι η κατανάλωση προβιοτικών μπορεί να βελτιώσει τις τιμές της αρτηριακής πίεσης σε μέτριο βαθμό, με πιθανώς μεγαλύτερο όφελος όταν η αρχική πίεση είναι αυξημένη, καταναλώνονται πολλά είδη προβιοτικών, η παρέμβαση διαρκεί τουλάχιστον οκτώ εβδομάδες ή η καθημερινή δόση είναι τουλάχιστον 10^{11} αποικίες (CFU) (100).



Εικόνα 12 : Μηχανισμοί σύνδεσης του μικροβιώματος με την υπέρταση. GRPs: G-protein coupled receptors, Olfr78:Olfactory receptor 78. (Προσαρμογή από: Ma J, Li H. The Role of Gut Microbiota in Atherosclerosis and Hypertension. Front Pharmacol. 2018;9:1082. Published 2018 Sep 25. doi:10.3389/fphar.2018.01082)

Από τα παραπάνω στοιχεία προκύπτει ότι υπάρχουν αρκετά δεδομένα που υποστηρίζουν τη συσχέτιση μεταξύ της δυσβίωσης και της παχυσαρκίας. Όμως οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Επίσης, δεν είναι σαφής η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων,

καθώς δεν είναι γνωστό αν η δυσβίωση είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα της παχυσαρκίας (98). Επομένως, απαιτείται περαιτέρω έρευνα η οποία θα διαλευκάνει τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, καθώς και τις μεθόδους με τις οποίες το μικροβίωμα δύναται να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο έναντι της παχυσαρκίας και της σχετιζόμενης με αυτήν υπέρτασης.

7 Διαφορετική επίδραση της παχυσαρκίας στην αρτηριακή πίεση και στον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο σε άνδρες και γυναίκες

Ένα μειονέκτημα της έρευνας που μελετά τη συσχέτιση της παχυσαρκίας με την αρτηριακή υπέρταση είναι ότι η πλειοψηφία των υποκειμένων είναι αρσενικού γένους. Όμως, τα επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι τα ποσοστά παχυσαρκίας των γυναικών είναι υψηλότερα από τα ποσοστά των ανδρών, ανεξαρτήτως κοινωνικοοικονομικής κατάστασης. Επιπρόσθετα, από τη μελέτη κάποιων πληθυσμών προέκυψε ότι η υπέρταση παρουσιάζει ισχυρότερη συσχέτιση με την παχυσαρκία στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες (20). Τα τελευταία χρόνια δημοσιεύονται αρκετές μελέτες σχετικά με τη διαφορετική επίδραση της παχυσαρκίας στα δύο φύλα και τους υποκείμενους μηχανισμούς ανάπτυξης υπέρτασης. Εξ αυτών, έχουν αναδυθεί αρκετές διαφορές στην παθοφυσιολογία της νόσου, με κυριότερες τη δράση της λεπτίνης, της αλδοστερόνης και του υποδοχέα MR.

7.1 Διαφορετική επίδραση της λεπτίνης στα δύο φύλα

Είναι γνωστό ότι η λεπτίνη είναι μια αδιποκίνη με καθοριστική συμβολή στην παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης. Έχει αποδειχθεί ότι σε πειραματικά μοντέλα αρσενικών ζώων η λεπτίνη ενεργοποιεί των υποδοχέα MC4R, προκαλεί συμπαθητικοδιέγερση και ακολούθως άνοδο της αρτηριακής πίεσης. Όμως, η διεξαγωγή αντίστοιχων πειραμάτων σε θηλυκά ζώα δεν απέδωσε τα ίδια αποτελέσματα. Παρά την αυξημένη παραγωγή λεπτίνης από τα λιποκύτταρα, δεν παρατηρείται συσχέτιση ανάμεσα στην παχυσαρκία ή την υπερλεπτιναιμία και τη συμπαθητική διέγερση στο γυναικείο φύλο. Αντιθέτως, προτείνεται ότι οι δράσεις της λεπτίνης στην αρτηριακή πίεση στις παχύσαρκες γυναίκες εκδηλώνονται μέσω της αλδοστερόνης και του υποδοχέα MR. Στις γυναίκες, η αλδοστερόνη συσχετίζεται με τον ΔΜΣ και την ποσότητα του σπλαχνικού λίπους. Η συσχέτιση της αλδοστερόνης με τη μάζα του λιπώδους ιστού, η οποία ήταν ανεξάρτητη της έκκρισης ρενίνης και αγγειοτενσίνης II, ερμηνεύθηκε εν μέρει από την ιδιότητα των λιποκυττάρων να παράγουν ουσίες οι οποίες διεγείρουν την έκκριση αλδοστερόνης (102). Όπως προαναφέρθηκε, η λεπτίνη διεγείρει την έκφραση της CYP11B2 των επινεφριδίων και την παραγωγή αλδοστερόνης στα θηλυκά αλλά όχι στα αρσενικά ποντίκια. Προκύπτει λοιπόν ότι η δράση της λεπτίνης στην αρτηριακή πίεση διαφέρει ανάμεσα στα δύο φύλα. Στους άνδρες, η

λεπτίνη αυξάνει τη συμπαθητική διέγερση, ενώ στις γυναίκες διεγείρει την παραγωγή αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια (εικόνα 13) (20).

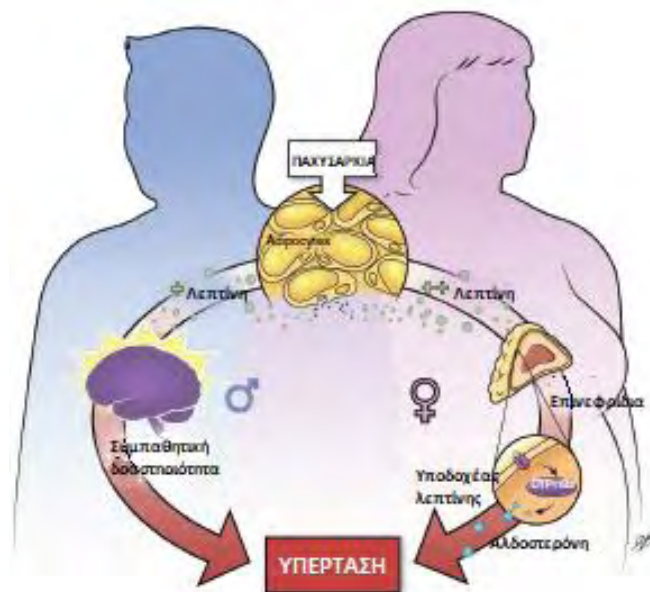


Figure 11: Διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης της λεπτίνης στη σχετιζόμενη με την παχυσαρκία υπέρταση σε άνδρες και γυναίκες (Προσαρμογή από: Davel AP et al. New roles of aldosterone and mineralocorticoid receptors in cardiovascular disease: translational and sex-specific effects. 2018, Am J Physiol Heart Circ Physiol 315,(4): H989–H999)

7.2 Διαφορετικοί μηχανισμοί πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στα δύο φύλα

Ένας άλλος τομέας που χαρακτηρίζεται από διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ανάμεσα στα δύο φύλα είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των αγγείων αντίστασης, η οποία συμβάλλει στην ανάπτυξη υπέρτασης και στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Είναι γνωστό ότι ο αποκλεισμός της δράσης της αλδοστερόνης μέσω χορήγησης ανταγωνιστών του υποδοχέα MR στα πλαίσια μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματικός στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες. Πρόσφατα προτάθηκε ένας μηχανισμός ο οποίος ερμηνεύει αυτή τη διάκριση ανάμεσα στα δύο φύλα και έχει ως κεντρικό άξονα τον υποδοχέα MR των ενδοθηλιακών κυττάρων. Στην αγγειοδιασταλτική απάντηση του ενδοθηλίου συμβάλλουν δύο μηχανισμοί: η αυξημένη παραγωγή NO και η προκαλούμενη από το ενδοθήλιο υπερπόλωση (EDH) μέσω ενδοθηλιακών διαύλων καλίου. Σε αρσενικά ποντίκια η παχυσαρκία προκάλεσε μείωση της συγκέντρωσης του NO, η οποία αντισταθμίστηκε από αύξηση της έκφρασης των διαύλων καλίου και υπερπόλωση. Αντίθετα, σε θηλυκά ποντίκια η παχυσαρκία οδήγησε στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία λόγω βλάβης και των δύο μηχανισμών. Όπως ειπώθηκε, κεντρικό ρόλο στη διαφορετική αυτή ανταπόκριση των αγγείων αντίστασης των δύο φύλων στην παχυσαρκία φαίνεται να κατέχει ο

ενδοθηλιακός υποδοχέας MR, καθώς η γενετική εξάλειψή του προστάτεψε τα θηλυκά ποντίκια από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αυξάνοντας τη συγκέντρωση του NO. Αυτή η ευεργετική επίδραση δεν παρατηρήθηκε στα αρσενικά ποντίκια (102).

7.3 Απώλεια της καρδιοπροστατευτικής δράσης των οιστρογόνων

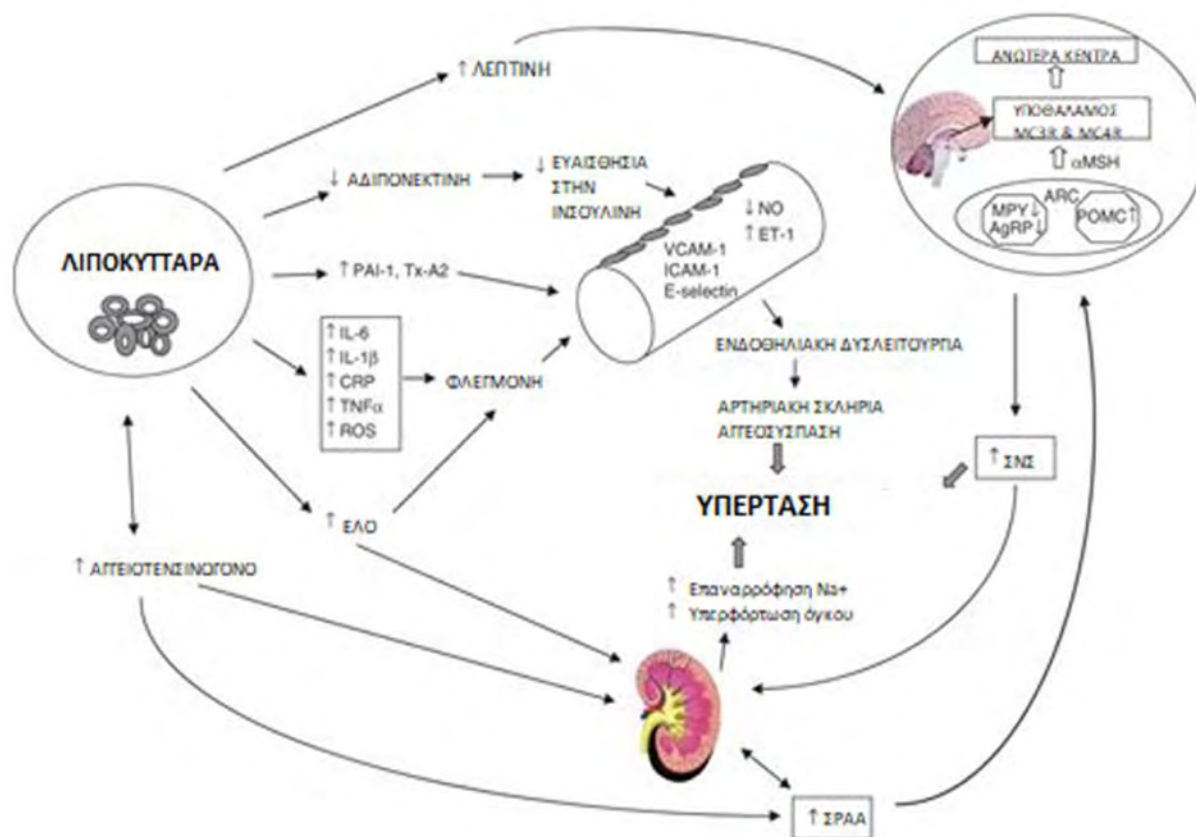
Ο χαμηλότερος κίνδυνος των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών για εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης και καρδιαγγειακών νοσημάτων έχει αποδοθεί στην προστατευτική δράση των οιστρογόνων. Εντούτοις, η παχυσαρκία φαίνεται να αναιρεί αυτό το φυλετικό «πλεονέκτημα» των γυναικών (20). Η επιδημία της παχυσαρκίας, ιδίως όταν συνδυάζεται με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, έχει συσχετιστεί με τριπλάσια αύξηση καρδιαγγειακών νοσημάτων στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, καθώς και με αύξηση των ποσοστών διάγνωσης αρτηριακής υπέρτασης σε κορίτσια σχολικής ηλικίας (102). Τα οιστρογόνα είναι αυξημένα στην παχυσαρκία αλλά χάνουν τις καρδιοπροστατευτικές τους ιδιότητες. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι κατανοητοί, αλλά προτείνεται ότι υφίσταται μια περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ των οιστρογόνων και της λεπτίνης (20).

7.4 Επίδραση του εναλλακτικού ΣΡΑΑ στις παχύσαρκες γυναίκες

Η ενεργοποίηση του εναλλακτικού μονοπατιού του ΣΡΑΑ και η αύξηση της αγγειοτενσίνης 1-7 πιθανολογείται ότι εμπλέκεται στη ρύθμιση της προκαλούμενης από την παχυσαρκία υπέρτασης στις γυναίκες. Από μελέτες σε ποντίκια προέκυψε ότι η αύξηση του λιπώδους ιστού προκαλεί αύξηση της δραστηριότητας του ACE 2 μόνο στα θηλυκά ποντίκια. Ακόμη, η γενετική εξάλειψη του υποδοχέα Mas και η επακόλουθη αναχαίτιση της δράσης της αγγειοτενσίνης 1-7 οδήγησε σε άνοδο της αρτηριακής πίεσης μόνο στα θηλυκά ποντίκια. Επιπρόσθετα, έχει φανεί ότι η χορήγηση 17β-οιστραδιόλης σε παχύσαρκα θηλυκά ποντίκια που είχαν υποστεί ωθηκεκτομή προκάλεσε αύξηση της δραστηριότητας του ACE 2 του λιπώδους ιστού και μείωση της πίεσης (20). Είναι προφανές λοιπόν ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα σχετικά με τη δράση του εναλλακτικού ΣΡΑΑ στις παχύσαρκες γυναίκες, την αλληλεπίδραση του με τα οιστρογόνα και τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που καταλήγουν στην απώλεια της καρδιοπροστατευτικής δράσης των οιστρογόνων.

8 Συμπεράσματα

Η σχετιζόμενη με την παχυσαρκία υπέρταση είναι μια νόσος με υψηλό επιπολασμό και δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου. Η παθοφυσιολογία της είναι δαιδαλώδης και εμπλέκει πολλά όργανα και συστήματα του οργανισμού (εικόνα 14). Η θεραπεία της παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες, καθώς δεν έχουν θεσπιστεί κατευθυντήριες οδηγίες εστιασμένες σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Η υπέρχουσα



Εικόνα 14: Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης. (Προσαρμογή από: Kotsis V, Staboulis S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res.* 2010 May;33(5):386-93)

έρευνα έχει αναδείξει τη θεμελιώδη συμβολή κάποιων παραμέτρων στην παθοφυσιολογία της νόσου, όπως της ενεργοποίησης του ΣΡΑΑ και της διέγερσης του ΣΝΣ, κατευθύνοντας έμμεσα τους κλινικούς ιατρούς ως προς την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας για τους ασθενείς τους. Εντούτοις, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της υπέρτασης δεν είναι ίδιοι σε όλους τους παχύσαρκους ασθενείς, καθώς διακρίνονται διαφορές ανάμεσα σε άτομα διαφορετικών εθνοτήτων, διαφορετικού φύλου και διαφορετικής κατανομής του λίπους. Επίσης, συνεχώς αναδύονται νέοι παράγοντες που δυνητικά συνδέονται με την παχυσαρκία και τις επιλοκές της, όπως είναι το φαιό λίπος, το εντερικό μικροβίωμα, η μελατονίνη και νέες αδιποκίνες. Όμως, και σε αυτή την περίπτωση οι μηχανισμοί δεν είναι σαφείς και συχνά προκύπτουν αντιφατικά αποτελέσματα. Κρίνεται, λοιπόν, αναγκαία η μελλοντική εντατική έρευνα σχετικά με την παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης, με σκοπό την αποσαφήνιση των υποκείμενων μηχανισμών και την ανάδειξη νέων μορίων και τεχνικών που θα συμβάλουν στη στοχεύουσα θεραπεία αυτής της ιδιαίτερης κατηγορίας ασθενών.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Obesity and Overweight. World Health Organization website. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> , accessed 12/11/2018
2. Obesity Update 2014, available at <http://www.oecd.org/health/Obesity-Update-2014.pdf>, accessed 1/2/2019
3. Φουστέρης Ε. Νεότερα δεδομένα στην παχυσαρκία. Επιστημονικά Χρονικά. 2017, 22 (S1):106-116
4. Jordan, Jensa, Yumuk, Volkanb, Schlaich, Markus et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. Journal of Hypertension. 2012, 30(6):1047-1055
5. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. Nat Rev Endocrinol. 2014, 10(6):364-76.
6. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2003 Nov;42(5):878-84
7. Vecchié A, Dallegri F, Carbone F, Bonaventura A, Liberale L, Portincasa P, Frühbeck G, Montecucco F. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. Eur J Intern Med. 2018 Feb;48:6-17.
8. Claire L Donohoe, Suzanne L Doyle, John V Reynolds. Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk. Diabetol Metab Syndr. 2011, 3: 12.
9. Carobbio S, Pellegrinelli, Vidal-Puig A. Adipose Tissue Function and Expandability as Determinants of Lipotoxicity and the Metabolic Syndrome. Adv Exp Med Biol. 2017;960:161-196.
10. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. Circulation. 2012, 126(10):1301-13
11. Item F, Konrad D. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited. Obes Rev. 2012, 13(S2):30-9.
12. Nakamura K., Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. J Cardiol. 2014, 63(4): 250–259.

13. Engin A.B. Adipocyte-Macrophage Cross-Talk in Obesity. 2017 In: Engin A., Engin A. (eds) Obesity and Lipotoxicity. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 960. Springer, Cham
14. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994, 372(6505):425-32
15. Dinh Cat AN, Friederich-Persson M, White A, Touyz RM. Adipocytes, aldosterone and obesity-related hypertension. *J Mol Endocrinol*. 2016, 57(1):F7-F21
16. Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol*. 2016 Dec;231(3):R77-R99
17. Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, Dalekos GN. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013 Apr;227(2):216-21
18. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996 Feb 1;334(5):292-5.
19. Matthias Blüher. Clinical Relevance of Adipokines. *Diabetes Metab J*. 2012 Oct; 36(5): 317–327
20. Faulkner JL, Belin de Chantemèle EJ. Sex Differences in Mechanisms of Hypertension Associated With Obesity. *Hypertension*. 2018 Jan;71(1):15-21
21. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Mar 25;316(2):129-39
22. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004 Jun;43(6):1318-23.
23. Baumann M, von Eynatten M, Dan L, Richart T, Kouznetsova T, Heemann U, Staessen JA. Altered Molecular Weight Forms of Adiponectin in Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009 Jan;11(1):11-6.
24. Rojas, E., Rodríguez-Molina, D., Bolli, P. et al. The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension. *Curr Hypertens Rep* (2014) 16: 463.
25. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001 Jan 18;409(6818):307-12.

26. Zhang Y, Li Y, Yu L, Zhou L. Association between serum resistin concentration and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(25):41529-41537.
27. Dutheil F, Gordon BA, Naughton G, Crendal E, Courteix D, Chaplais E, Thivel D, Lac G, Benson AC. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *J Int Med Res*. 2018 Jun;46(6):2082-2095.
28. Wassmann S1, Stumpf M, Strehlow K, Schmid A, Schieffer B, Böhm M, Nickenig G. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ Res*. 2004 Mar 5;94(4):534-41.
29. Mattern A, Zellmann T, Beck-Sickinger AG. Processing, signaling, and physiological function of chemerin. *IUBMB Life*. 2014 Jan;66(1):19-26.
30. Kaur J1, Mattu HS2, Chatha K3, Randeve HS. Chemerin in human cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol*. 2018 Nov;110:1-6.
31. Watts SW, Dorrance AM, Penfold ME, et al. Chemerin connects fat to arterial contraction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(6):1320-8.
32. Weng C, Shen Z, Li X, et al. Effects of chemerin/CMKLR1 in obesity-induced hypertension and potential mechanism. *Am J Transl Res*. 2017;9(6):3096-3104.
33. Neves KB, Lobato NS, Lopes RA, Filgueira FP, Zanotto CZ, Oliveira AM, Tostes RC. Chemerin reduces vascular nitric oxide/cGMP signalling in rat aorta: a link to vascular dysfunction in obesity? *Clin Sci (Lond)*. 2014 Jul;127(2):111-22.
34. Wu H, Cheng XW, Hao C, et al. Regulation of apelin and its receptor expression in adipose tissues of obesity rats with hypertension and cultured 3T3-L1 adipocytes. *Exp Anim*. 2014;63(2):257-67.
35. Schinzari F, Veneziani A, Mores N, Barini A, Di Daniele N, Cardillo C, Tesouro M. Beneficial Effects of Apelin on Vascular Function in Patients With Central Obesity. *Hypertension*. 2017 May;69(5):942-949.
36. Hideyuki Yamawaki. Vascular Effects of Novel Adipocytokines: Focus on Vascular Contractility and Inflammatory Responses. *Biol. Pharm. Bull*. 2011;34(3):307-310.
37. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1509-17.
38. Das E, Moon JH, Lee JH, Thakkar N, Pausova Z, Sung HK. Adipose Tissue and Modulation of Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Sep 18;20(11):96.

39. Kim K-H, Kim YH, Son JE, Lee JH, Kim S, Choe MS, et al. Intermittent fasting promotes adipose thermogenesis and metabolic homeostasis via VEGF-mediated alternative activation of macrophage. *Cell Research*. 2017, 27:1309–1326
40. Jeremic N, Chaturvedi P, Tyagi SC. Browning of White Fat: Novel Insight Into Factors, Mechanisms, and Therapeutics. *J Cell Physiol*. 2017 Jan;232(1):61-8.
41. Kong LR, Zhou YP, Chen DR, Ruan CC, Gao PJ. Decrease of Perivascular Adipose Tissue Browning Is Associated With Vascular Dysfunction in Spontaneous Hypertensive Rats During Aging. *Front Physiol*. 2018;9:400. Published 2018 Apr 18. doi:10.3389/fphys.2018.00400
42. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res*. 2010 May;33(5):386-93
43. Masuo, Kazuko & Rakugi, Hiromi & Ogiwara, Toshio & Lambert, Gavin. (2011). Different Mechanisms in Weight Loss and Weight Loss-Induced Blood Pressure Reduction Between a Calorie Restricted Diet and Exercise. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 35. 41-7. 10.1038/hr.2011.134.
44. Lambert EA, Straznicky NE, Dixon JB, Lambert GW. Should the sympathetic nervous system be a target to improve cardiometabolic risk in obesity? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 Jul 15;309(2):H244-58
45. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla GB, Lanfranchi A, Colombo M, Giannattasio C, Brunani A, Cavagnini F, Mancia G. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension*. 1995 Apr;25(4 Pt 1):560-3.
46. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2000 Oct;36(4):538-42.
47. Sarafidis PA, Bakris GL. Non-esterified fatty acids and blood pressure elevation: a mechanism for hypertension in subjects with obesity/insulin resistance? *J Hum Hypertens*. 2007 Jan;21(1):12-9.
48. Vollenweider P, Tappy L, Randin D, et al. Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans. *J Clin Invest*. 1993;92(1):147-54.
49. da Silva AA, do Carmo J, Dubin J, Hall JE. The role of the sympathetic nervous system in obesity-related hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11(3):206-11.
50. Lim K, Burke SL, Head GA. Obesity-related hypertension and the role of insulin and leptin in high-fat-fed rabbits. *Hypertension*. 2013 Mar;61(3):628-34.

51. Schütten MT, Houben AJ, de Leeuw PW, Stehouwer CD. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. *Physiology* (Bethesda). 2017 May;32(3):197-209
52. Matsumura K, Tsuchihashi T, Fujii K, Abe I, Iida M. Central ghrelin modulates sympathetic activity in conscious rabbits. *Hypertension*. 2002 Nov;40(5):694-9.
53. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015;7(5):920-9.
54. Gianfranco Parati, Carolina Lombardi, Jan Hedner, Maria R. Bonsignore, Ludger Grote, Ruzena Tkacova, Patrick Lévy, Renata Riha, Claudio Bassetti, Krzysztof Narkiewicz, Giuseppe Mancina, Walter T. McNicholas. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension *European Respiratory Journal* Mar 2013, 41 (3) 523-538
55. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest*. 2010;137(3):711-9.
56. Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a Mediator of Obesity-Induced Hypertension. *Curr Obes Rep*. 2016;5(4):397-404.
57. Lim K, Jackson KL, Sata Y, Head GA. Factors Responsible for Obesity-Related Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Jul;19(7):53
58. Yu B, Cai D. Neural Programmatic Role of Leptin, TNF α , Melanocortin, and Glutamate in Blood Pressure Regulation vs Obesity-Related Hypertension in Male C57BL/6 Mice. *Endocrinology*. 2017;158(6):1766-1775.
59. Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens*. 1997 May;10(5 Pt 2):49S-55S.
60. Ζεμπεκάκης ΠΕ, Λαζαρίδης ΑΝ. Η επίδραση της ινσουλίνης στη νεφρική λειτουργία και στην αρτηριακή πίεση. Δυσμενής ή ευνοϊκή; Αρτηριακή Υπέρταση. 2001, 10, 1-3: 50 – 64.
61. Zheng Y, Yamada H, Sakamoto K, Horita S, Kunimi M, Endo Y, Li Y, Tobe K, Terauchi Y, Kadowaki T, Seki G, Fujita T. Roles of insulin receptor substrates in insulin-induced stimulation of renal proximal bicarbonate absorption. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Aug;16(8):2288-95.
62. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasan RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004 Feb 10;109(5):594-600.

63. Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011;58(5):784-90.
64. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991-1006.
65. Ricci MA, Scavizzi M, Ministrini S, De Vuono S, Pucci G, Lupattelli G. Morbid obesity and hypertension: The role of perirenal fat. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 Oct;20(10):1430-1437
66. Huby AC, Antonova G, Groenendyk J, Gomez-Sanchez CE, Bollag WB, Filosa JA, Belin de Chantemèle EJ. Adipocyte-Derived Hormone Leptin Is a Direct Regulator of Aldosterone Secretion, Which Promotes Endothelial Dysfunction and Cardiac Fibrosis. *Circulation*. 2015 Dec 1;132(22):2134-45
67. Xie D, Bollag WB. Obesity, hypertension and aldosterone: is leptin the link? *J Endocrinol*. 2016 Jul;230(1):F7-F11
68. Kargi AY, Iacobellis G. Adipose tissue and adrenal glands: novel pathophysiological mechanisms and clinical applications. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:614074.
69. Marzolla V, Armani A, Zennaro MC, Cinti F, Mammi C, Fabbri A, Rosano GM, Caprio M. The role of the mineralocorticoid receptor in adipocyte biology and fat metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Mar 24;350(2):281-8
70. Davel AP, Anwar IJ, Jaffe IZ. The endothelial mineralocorticoid receptor: mediator of the switch from vascular health to disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(2):97-104.
71. Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T, Bader M. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *J Endocrinol*. 2013 Jan 18;216(2):R1-R17
72. Schinzari F, Tesauro M, Veneziani A, Mores N, Di Daniele N, Cardillo C. Favorable Vascular Actions of Angiotensin-(1-7) in Human Obesity. *Hypertension*. 2018 Jan;71(1):185-191
73. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50(5):e6075. Published 2017 Apr 13. doi:10.1590/1414-431X20166075
74. Tsuboi N, Okabayashi Y, Shimizu A, Yokoo T. The Renal Pathology of Obesity. *Kidney Int Rep*. 2017;2(2):251-260. Published 2017 Jan 23. doi:10.1016/j.ekir.2017.01.007

75. Wen W, Luo R, Tang X, Tang L, Huang HX, Wen X, Hu S, Peng B. Age-related progression of arterial stiffness and its elevated positive association with blood pressure in healthy people. *Atherosclerosis*. 2015 Jan;238(1):147-52
76. Fernhall B, Agiovlasitis S. Arterial function in youth: window into cardiovascular risk. *J Appl Physiol* (1985). 2008 Jul;105(1):325-33.
77. Aroor AR, Jia G, Sowers JR. Cellular mechanisms underlying obesity-induced arterial stiffness. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018 Mar 1;314(3):R387-R398
78. Bektowski J. Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012 Feb;39(2):168-78.
79. Muniyappa R, Yavuz S. Metabolic actions of angiotensin II and insulin: a microvascular endothelial balancing act. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;378(1-2):59-69.
80. Félétou M, Vanhoutte PM. EDHF: an update. *Clin Sci (Lond)*. 2009 Jul 16;117(4):139-55.
81. Ma J, Li H. The Role of Gut Microbiota in Atherosclerosis and Hypertension. *Front Pharmacol*. 2018;9:1082. Published 2018 Sep 25. doi:10.3389/fphar.2018.01082
82. Xu X, Jhun BS, Ha CH, Jin ZG. Molecular mechanisms of ghrelin-mediated endothelial nitric oxide synthase activation. *Endocrinology*. 2008;149(8):4183-92.
83. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1996;97(11):2601-10.
84. Αλεξανδρίδης Θ. Μηχανισμοί διαβίβασης του μηνύματος της ινσουλίνης. *e-endocrinology website*. <http://e-endocrinology.gr/wp-content/uploads/2014/05/12-06.pdf>, accessed 12/12/2018
85. Fels J, Jeggle P, Liashkovich I, Peters W, Oberleithner H. Nanomechanics of vascular endothelium. *Cell Tissue Res*. 2014 Mar;355(3):727-37
86. Pérez FR, Venegas F, González M, Andrés S, Vallejos C, Riquelme G, Sierralta J, Michea L. Endothelial epithelial sodium channel inhibition activates endothelial nitric oxide synthase via phosphoinositide 3-kinase/Akt in small-diameter mesenteric arteries. *Hypertension*. 2009 Jun;53(6):1000-7.
87. Jia G, Habibi J, Aroor AR, et al. Endothelial Mineralocorticoid Receptor Mediates Diet-Induced Aortic Stiffness in Females. *Circ Res*. 2016;118(6):935-943.
88. DeMarco VG, Habibi J, Jia G, et al. Low-Dose Mineralocorticoid Receptor Blockade Prevents Western Diet-Induced Arterial Stiffening in Female Mice. *Hypertension*. 2015;66(1):99-107.

89. Inflammasome. Nature website. <https://www.nature.com/subjects/inflammasome>, accessed 12/12/2018
90. Bruder-Nascimento T, Ferreira NS, Zanotto CZ, Ramalho F, Pequeno IO, Olivon VC et al. NLRP3 Inflammasome Mediates Aldosterone-Induced Vascular Damage. *Circulation*. 2016 Dec 6;134(23):1866-1880.
91. Ξάνθης Α. Η σχέση των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης με τη διαβητική μακροαγγειοπάθεια – Νεότερα δεδομένα. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*. 2015,28(3): 212-223
92. Costa RM, Neves KB, Tostes RC, Lobato NS. Perivascular Adipose Tissue as a Relevant Fat Depot for Cardiovascular Risk in Obesity. *Front Physiol*. 2018;9:253. Published 2018 Mar 21. doi:10.3389/fphys.2018.00253
93. Ramirez JG, O'Malley EJ, Ho WSV. Pro-contractile effects of perivascular fat in health and disease. *Br J Pharmacol*. 2017;174(20):3482-3495.
94. Klein AV, Kiat H. The mechanisms underlying fructose-induced hypertension: a review. *J Hypertens*. 2015;33(5):912-20.
95. Khitan Z, Kim DH. Fructose: a key factor in the development of metabolic syndrome and hypertension. *J Nutr Metab*. 2013;2013:682673.
96. Prado NJ, Ferder L, Manucha W, Diez ER. Anti-Inflammatory Effects of Melatonin in Obesity and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018 May 9;20(5):45.
97. Szewczyk-Golec K, Woźniak A, Reiter RJ. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J Pineal Res*. 2015 Oct;59(3):277-91.
98. Brusaferrro A, Cozzali R, Orabona C, et al. Is It Time to Use Probiotics to Prevent or Treat Obesity?. *Nutrients*. 2018;10(11):1613. Published 2018 Nov 1. doi:10.3390/nu10111613
99. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 2017;120(7):1183-1196.
100. Robles-Vera I, Toral M, Romero M, Jiménez R, Sánchez M, Pérez-Vizcaíno F, Duarte J. Antihypertensive Effects of Probiotics. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Apr;19(4):26.
101. Kasselmann LJ, Vernice NA, DeLeon J, Reiss AB. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity. *Atherosclerosis*. 2018 Apr;271:203-213
102. Davel AP, Jaffe IZ, Tostes RC, Jaisser F, Belin de Chantemèle EJ. New roles of aldosterone and mineralocorticoid receptors in cardiovascular disease: translational and sex-specific effects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 Oct 1;315(4):H989-H999.

